FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE DIJON

ANNEE 1973 - N° 5

TITRE DE LA THESE

A PROPOS D'UNE OBSERVATION DE MORSURE DE CROTALE VIRIDIS-VIRIDIS

ETUDE CLINIQUE ET EXPERIMENTALE DE L'INCIDENCE DES VENINS DE CROTALIDAE SUR LA COAGULABILITE SANGUINE

DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES

THESE

à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dijon
et soutenue publiquement le 23 FEVRIER 1973
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

MUGNERET Pierre

né le 3 Août 1945

à VOSNE-ROMANEE
(Côte d'Or)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549828_0012

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE DIJON

ANNEE 1973 - N° 5

TITRE DE LA THESE

A PROPOS D'UNE OBSERVATION DE MORSURE DE CROTALE VIRIDIS-VIRIDIS

ETUDE CLINIQUE ET EXPERIMENTALE DE L'INCIDENCE DES VENINS DE CROTALIDAE SUR LA COAGULABILITE SANGUINE

DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES

THESE

à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dijon
et soutenue publiquement le 23 FEVRIER 1973
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

MUGNERET Pierre

né le 3 Août 1945

à VOSNE-ROMANEE
(Côte d'Or)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE & DE PHARMACIE

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. F. CABANNE	:	Doyen
M. J.B. BOUHEY	:	Assesseur
M. A. MARIN	:	Assesseur
M. R. PUTELAT	:	Assesseur

M. J. GUYOT	:	Professeur honoraire
M. F. BARON	:	Professeur honoraire

Professeurs titulaires

MM.	
P. BARRY	Anatomie
F. CABANNE	Anatomie pathologique
P. PADIEU	Chimie biologique
H. VIARD	Clinique chirurgicale
P. CORTET	Clinique médicale
J. JAHIER	Clinique obstétricale
M. ALISON	Clinique médicale infantile
J. BALLIVET	Clinique neuropsychiatrique
G. RUCART	Histologie
A. MARIN	Médecine légale & du travail
R. PUTELAT	Pathologie médicale

J. KLEPPING	Physiologie
P. GAILLIARD	Physique médicale
J.B. BOUHEY	Sémiologie médicale

Professeurs sans chaire

R. MICHIELS	Anatomie pathologique
J. DEDREUX	Biochimie médicale
Cl. KLEPPING	Hépatologie, Gastro-entérologie
M. CARON	Hygiène, Médecine préventive & Médecine du travail
F. DESTAING	Maladies infectieuses
Y. ROUGET (Mme)	Parasitologie

Professeurs chargés de cours à titre permanent

P. PICHAT	Bactériologie
J. DUBARD	Pathologie chirurgicale

Maîtres de Conférences agrégés

J.M. AUTISSIER	Anatomie & Organogénèse
B. CAILLARD	Anesthésiologie
J. GUERRIN	Cancérologie
P. AUPECLE	Chirurgie générale
S. BRIET	
C. FERRY	
G.Cl. LECLERC	
J. SALASC	

N...	Gynécologie & Obstétrique
A. DUZER	Hématologie, Immunologie, Sérologie
F. MARTIN	Médecine & Chirurgie expérimentales et comparées
M. GAUDET	Médecine interne
P. LOUIS	
N...	
A. THIERRY	Neurochirurgie
J.L. NIVELON	Pédiatrie & Puériculture
A. ESCOUSSE	Pharmacologie
J.P. DIDIER	Physiologie
L. JEANNIN	Pneumo-phtisiologie
J.P. MABILLE	Radiologie
J.Cl. HORIOT	
M. WEILLER	

Professeur associé

A. PIARD	Gastro-entérologie & Hépatologie

Agrégés libres

J.L. CHAPUIS	Dermatologie & Syphiligraphie
P.G. MOREAU	Ophtalmologie
R. GAYET	Urologie

La Faculté de Médecine de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

- - - - - - - - - - - - - -

JURY DE LA THESE

Président	Monsieur le Professeur J. KLEPPING
Membres	Monsieur le Professeur agrégé G.C. LECLERC
	Monsieur le Professeur J. DEDREUX
	Monsieur le Professeur agrégé B. CAILLARD
Membres invités	Monsieur le Docteur B. FRANC
	Monsieur le Docteur C. RABY

A MES PARENTS

Je leur dois beaucoup.
Qu'ils trouvent en ce travail un témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon affection.

A MA FEMME

Avec toute ma tendresse

A MES FRERES ET SOEURS

A MA FAMILLE

A MA BELLE FAMILLE

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. KLEPPING

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

En témoignage de notre respectueuse admiration et de notre gratitude pour la clarté et la qualité de son enseignement.

A NOTRE JURY DE THESE

- Monsieur le Professeur G.Cl. LECLERC

Qui nous a toujours réservé un accueil bienveillant dans son service où nous avons pu apprécier, en même temps que ses qualités humaines, son efficacité et sa haute compétence chirurgicale.

Qu'il trouve ici l'expression de notre sincère reconnaissance et soit assuré de notre entier dévouement.

- Monsieur le Professeur J. DEDREUX

Nous sommes sensible à l'honneur qu'il nous fait en acceptant de juger ce travail. Nous tenons à le remercier pour l'enseignement dont il nous a fait bénéficier à la faculté et pour la gentillesse avec laquelle il nous a accueilli dans son laboratoire.

Nous le prions de croire en l'assurance de notre gratitude respectueuse.

- Monsieur le Professeur B. CAILLARD

Qui a guidé nos premiers pas en anesthésiologie, et est à l'origine de notre orientation.
Les stages passés dans son département nous ont profondément marqué. Nous avons pu apprécier la grande étendue et la précision des connaissances qu'il essaie de nous inculquer.

Nous le prions de trouver ici le témoignage de notre attachement respectueux et de notre profonde reconnaissance.

- Monsieur le Docteur B. FRANC

Il nous a fait l'honneur de nous confier le sujet de ce travail, de nous en fournir les éléments et de nous guider dans sa réalisation pour laquelle il s'est dévoué sans compter.

Nous lui disons ici notre attachement et notre dévouement, et l'assurance de notre infinie gratitude.

A Monsieur le Docteur C. RABY

Notre travail doit beaucoup à son expérience et à ses nombreux ouvrages.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de nos respectueux remerciements.

- A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE DIJON

- A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE DIJON

Monsieur le Professeur agrégé G.Cl. LECLERC
Monsieur le Professeur agrégé C. FERRY
Monsieur le Professeur R. PUTELAT et Monsieur le Professeur A. PIARD
Monsieur le Professeur M. ALISON
Monsieur le Professeur F. BARON
Monsieur le Professeur agrégé B. CAILLARD
Monsieur le Docteur R. SOICHOT, et Monsieur le Docteur B. FRANC
Monsieur le Professeur H. VIARD

- A TOUS LES MEMBRES DU DEPARTEMENT D'ANESTHESIOLOGIE

- A TOUT LE PERSONNEL DU LABORATOIRE CENTRAL DE L'HOPITAL GENERAL

- A TOUS MES AMIS

- AUX LABORATOIRES CHOAY

- AUX LABORATOIRES STAGO ET PENTAPHARM DE BALE

Je dédie ce travail

I N T R O D U C T I O N

Le péril ophidien est considérable et très important en certains pays tropicaux et subtropicaux.

Dans le bulletin de l'organisation mondiale de la santé en 1954, Swaroop et Grab (143) évaluent à 500 000 le nombre des personnes victimes chaque année des serpents venimeux, hormis les pays de l'Est. Le nombre des décès est estimé à 40 000 dont 20 à 30 000 en Inde, environ 50 en Europe, dont 10 en France.

Le premier risque est donc vital et sévère par sa fréquence ; les rescapés, heureusement, sont nombreux.

En effet, il existe dans le monde environ 2 500 espèces de serpents, dont 700 environ sont venimeuses, et seulement 200 vraiment dangereuses pour l'homme. Ils se rencontrent sur tous les continents (sauf dans certaines îles, comme l'Islande et la Nouvelle Zélande et les régions polaires), mais leur zone de prédilection se situe dans les pays tropicaux.

Si l'on qualifie de venimeux les représentants des espèces capables de nuire à l'homme ou aux mammifères, en leur injectant un venin au moyen d'un appareil approprié, la mise en évidence de crochets est à peu près le seul moyen positif et sûr de reconnaître un serpent venimeux vivant.

"Pourtant, d'une manière générale, dit Hyatt Verril, si l'on compare la tête des serpents venimeux avec celle des serpents inoffensifs, l'on constate que, presque sans exception, les venimeux ont l'expression déplaisante, hargneuse, "vicieuse", dangereuse, tandis que les inoffensifs l'ont douce et innocente".

Le venin des serpents est secrété par des glandes (glandes salivaires modifiées et spécialisées). Leur structure a été étudiée et décrite avec précision par M. Phisalix (116). Le venin est déversé dans des canaux vecteurs et injecté par les reptiles à leurs victimes au moyen de stylets buccaux qui portent le nom de "crochets".

CLASSIFICATION

1°/ Un grand nombre de serpents privés de stylets sont inoffensifs ; la famille des colubridés appartient à ce groupe des aglyphes.

2°/ La disposition symétrique des crochets à la partie postérieure du maxillaire supérieur rend les opisthoglyphes peu dangereux pour l'homme (couleuvre de Montpellier par exemple).

3°/ Par contre, les plus redoutables se distinguent par la présence d'un appareil inoculateur perfectionné :

a) les protéroglyphes dont les crochets sont fixés et implantés à la partie antérieure du maxillaire supérieur.
Cet ordre comprend deux familles : .les hydrophidae
.les elapidae

b) les solénoglyphes portent un appareil inoculateur encore plus perfectionné comprenant des crochets mobiles à la partie antérieure du maxillaire, qui peuvent être protractés lors de la morsure.
Deux familles également composent cet ordre :
.les crotalidae
.les viperidae

Chez les viperidae la tête présente un aspect lancéolé et les plaques frontales pariétales et sus-oculaires sont plus frag-

mentées que chez les Elapidae, où la tête est de forme ovoïde. La forme de la pupille des vipères communes est allongée verticalement, alors que chez la couleuvre elle est ronde.

Chez les Crotalidae, la tête présente, comme les vipéridae, un aspect lancéolé, mais ils se distinguent par la présence d'une petite fossette, dite fossette loréale, et de plus, la queue est pourvue d'un organe corné, le crépitaculum, capable d'émettre un bruit caractéristique.

Ainsi, l'identification d'un serpent n'est pas toujours facile, et la répartition géographique fournit déjà une première indication.

Avec l'oeuvre de Moyse Charras en 1669, apparaît en France la première littérature scientifique traitant de l'envenimation ophidienne. Mais ce n'est qu'au 19ème siècle que des travaux sérieux sur les vipères sont publiés : G. Lamb, aux Indes, et SW Michtwell aux Etats Unis analysent les manifestations physiopathologiques de l'envenimation.

Behring, C.Phisalix avec G.Bertrand, et indépendamment Calmette (28), découvrent la sérothérapie antivenimeuse à partir du venin de cobra et le volume que Calmette publie en 1896 jette les bases des méthodes d'immunisation utilisées depuis cette date dans le monde entier pour obtenir des sérums antivenimeux.

Ramon en 1924 montre que le formol prive le venin de cobra de sa toxicité, tout en lui conservant son pouvoir immunogène.

Depuis, de nombreuses publications sont parues sur la clinique des envenimations, les venins de serpents et les antivenins (travaux de P.Boquet en particulier (20).

La richesse biochimique et toxicologique des venins de serpents a soulevé l'intérêt des chercheurs, et depuis de nombreuses années, les biochimistes se sont efforcés d'isoler les substances des

venins responsables des phénomènes toxiques observés au cours de l'envenimation.

Les morsures de serpents de différentes espèces et l'envenimation expérimentale par leurs venins respectifs produisent des symptômes variés.

Autrefois, on distinguait deux catégories de venins :

- La neurotoxine de Calmette ou echidnotoxine de Phisalix était la composante du venin qui se fixait sur les cellules nerveuses.
- L'hémorragine de Calmette ou échidnase de Phisalix était l'élément actif sur la coagulation.

Actuellement, les composants des venins : toxines et enzymes, sont mieux définis, et si l'on parle de venin neuro-toxique comme celui de Elapidae, choquant tel celui des Vipéridae, cytotoxique ou hémorragique comme celui des Crotalidae et des Vipéridae, c'est que l'on a remarqué que tel caractère domine la scène clinique.

Mais chaque venin possède à lui seul un grand nombre de caractères pharmacologiques, dont la résonnance clinique varie selon le mode d'injection et l'espèce envenimée.

Les venins peuvent être groupés d'après leurs principales propriétés physiologiques dans les quatre catégories suivantes :

1°/ Venins curarisants anticoagulants :

Naja kaja
Naja flava
Naja nigricollis
Naja trifudians
Naja naja
Naja bungarus
Acanthopis antarcticus

2°/ Venins curarisants coagulants :

Notechis scutatus

Ces deux catégories sont représentées essentiellement par la famille des Elapidae. Ces venins inhibent la contraction musculaire produite par l'acétylcholine, les toxines agissant comme un curare.

3°/ Venins hémorragipares anticoagulants

Bitis arietans

4°/ Venins hémorragipares coagulants

Vipera aspis
Vipera berus
Vipera ammodytes
Crotalus atrox
Crotalus terrificus
Crotalus adamenteus
Crotalus viridis
Bothrops jararaca
Bothrops atrox
Bothrops atrox
Bothrops lanceolatus
Agkistrodon rhodostoma
Vipera russellii
Echis carinatus

Cette dernière catégorie de venins, surtout de l'ordre des solénoglyphes, fera l'objet d'une étude plus pécise. Notre exposé se limitera à l'action de venins de la famille des crotalidae sur la coagulabilité sanguine.

En effet, à propos d'une observation de morsure par un crotale, exceptionnelle, aussi bien par le fait que le crotale n'appartient pas à une espèce ophidienne venimeuse d'habitat européen, et également par le fait du siège de la morsure au niveau de la lèvre supérieure, les investigations biologiques nous ont permis de poser un diagnostic de coagulation intra-vasculaire disséminée.

Nous avons alors entrepris une envenimation expérimen-

tale dans le but de montrer qu'une protection héparinique suffit pour retarder la mort, voire l'empêcher, apportant ainsi la preuve de la nature du processus pathogénique.

Ainsi le plan de ce travail sera le suivant :

1°/ Exposé de l'observation clinique et biologique

2°/ Rappel de l'hémostase physiologique et diagnostic biologique d'une C.I.D.

3°/ Propriétés des venins et leurs actions sur la coagulabilité sanguine

4°/ L'expérimentation et l'héparinothérapie

5°/ Conclusions.

O B S E R V A T I O N C L I N I Q U E

E T B I O L O G I Q U E

- - - - - - - - - - -

Si les morsures de vipères sont relativement fréquentes en France, celles de serpents exotiques y sont extrèmement rares.

Aussi fut-ce un grand étonnement pour l'équipe médicale de garde, le dimanche 23 mai 1971 au S.A.M.U. de DIJON, d'accueillir une jeune fille de 25 ans, accompagnée de deux camarades déclarant, "je viens d'être mordue à la lèvre supérieure, il y a vingt minutes environ par un crotalus viridis (c'est-à-dire crotale des prairies), de 90 cm de longueur. Je connais les conséquences des morsures de tels serpents, mon visage va continuer à s'oedematier, mes muqueuses vont saigner de plus en plus, mon sang devenir incoagulable, mes reins vont se bloquer et je vais probablement mourir". Le docteur FRANC, Médecin-Chef, responsable du SAMU aussitôt alerté conseille :

- de téléphoner au Centre anti-poison de LYON pour obtenir éventuellement un sérum anticrotalidae, bien qu'une injection de sérum antivipéridae ait déjà été pratiquée,

- de commencer un traitement de déchoquage à base de sang, de sérum hypertonique et d'hémissuccinate d'hydrocortisone.

La malade elle-même décrit alors les différents symptômes qu'elle a présentés entre l'instant de la morsure et l'arrivée à l'Hôpital.

"J'ai d'abord ressenti au niveau de la morsure, une sensation de brûlure, le petit orifice marquant l'emplacement du premier crochet est sanglant, par contre le second saigne abondamment. A l'aide d'un poignard j'ai pratiqué une entaille à proximité de la blessure ; celle-ci est insuffisante, mais mes camarades m'ont arraché l'instrument des mains. -Une incision plus grande aurait provoqué une hémorragie plus importante et aurait permis un drainage également plus important de venin à l'extérieur-

"Toutefois, ma lèvre saigne beaucoup, je la comprime fortement à l'aide

d'un sac à serpents. Le sac faisant éponge s'imbibe de sang très rapidement. Me trouvant dans l'impossibilité de réaliser un garrot, vu la position critique de l'endroit mordu, la compression effectuée autour des deux points de morsure est bien l'unique et bien qu'insuffisante solution pouvant retarder la diffusion du venin dans tout l'organisme.

Ma lèvre enfle aussitôt, se durcit, devient insensible. Tempes,oreilles et joues deviennent brûlantes. Mon visage transpire, devient blanc et, parcourue de frissons j'ai l'impression que ma tête va éclater, que mon cerveau se vide, mais cette sensation est peut-être plus pénible qu'intolérable.

Dans les minutes qui suivirent la morsure, apparurent les premières nausées, le premier vomissement, et les premiers vertiges accompagnés de frissons et de tremblements et, simultanément, une sensation de chaleur excessive puis de froid circulant dans tout le corps, avec sudation importante du visage, du dos, des aisselles et des cuisses.

Un second vomissement suit de peu le précédent, avec trouble momentané de la vue consistant en l'apparition d'un voile blanc moucheté de points mouvants, qui passe devant les yeux de gauche à droite, ayant l'aspect d'une membrane. Ce trouble dure approximativement 5 à 6 secondes et la vue redevient normale.

Puis nouveau vomissement, avec sueurs froides, frissons et asthénie croissante.

Et c'est l'arrivée à l'Hôpital."

Dressons alors le tableau clinique observé avant de laisser à nouveau notre victime faire son observation :

On note un oedème important de la lèvre supérieure, qui se propage rapidement à la face, et surtout aux paupières, entraînant ainsi une occlusion rapide de celles-ci, puis au cou et à la partie supérieure du thorax. Cet oedème est dur, légèrement cyanique, cela étant dû aux suffusions sanguines importantes.

Un écoulement sanglant abondant s'échappe de toutes les muqueuses buccales.

Au niveau de la morsure, un crochet a pénétré à 3 mm au dessus de la lèvre supérieure dans la partie médiane, le second s'étant planté dans la lèvre : 13 mm séparent les deux points de morsure.

Le pouls est filant aux environs de 110, la maxima de la tension artérielle est à 6 et remonte assez rapidement à 10, après injection de 1g Hémissuccinate d'hydrocortisone. Ces chutes de tension artérielle se répètent et seront chaque fois jugulées.

Le bilan sanguin pratiqué à l'entrée est le suivant :

- globule rouge : 6 000 000
- globule blanc : 8 100

P.N. Neutrophiles	41 %	HG : 17,6 g
Lymphocytes	58 %	HT : 54 %
Monocytes	1 %	TP : 63 %
		TQ : 16 sec.A 13 sec.T

Fib. 2,90 g

Le ionogramme est normal en dehors d'une glycémie à 2,24 g et de la réserve alcaline à 16,2 mEq.

Pendant tout ce temps, le Centre Anti-Poison de LYON cherche toujours à nous procurer le sérum anti-venimeux spécifique, et après quarante minutes, il nous est annoncé qu'il n'en existe pas en France.

C'est alors qu'un des accompagnateurs de la victime nous dit qu'il est possible que ce sérum existe à l'hôpital Nestlé de LAUSANNE, auquel nous téléphonons immédiatement. Une réponse affirmative nous est aussitôt donnée, et nous demandons alors à notre confrère suisse de faire acheminer le sérum, le plus rapidement possible, par la Police, à l'aérodrome de GENEVE, et de se mettre en rapport avec la tour de contrôle de cet aéroport.

Nous téléphonons également à la Base de LONGVIC, proche de DIJON, pour obtenir qu'un avion militaire parte le plus rapidement possible à GENEVE chercher notre précieux colis. Le colonel commandant la base partira lui-même à bord d'un 313. Le voyage durera cinquante six minutes aller et retour. L'alouette de la Gendarmerie prendra le relais pour nous amener à l'Hôpital deux flacons de sérum polyvalent anti-crotalidae du laboratoire Américain Wyeth. Au total, deux heures quarante après la morsure, la victime a pu recevoir du sérum par injection intra-musculaire, suivie d'une ampoule de prométhazine par voie intra-veineuse.

Dans le cadre de la "prévention" d'une insuffisance rénale aigue, la thérapeutique comprend également une perfusion de diurétique osmotique.

Mais laissons à nouveau notre victime relater la suite de son auto-observation.

"Arrivée à l'hôpital, la faiblesse physique s'accentue. Vertige lorsque je descends de voiture. Vingt minutes au maximum se sont écoulées depuis l'instant où m'a mordu le crotale. Mes deux camarades me soutiennent, vite relayés par des infirmiers. Surviennent alors de nouveaux vomissements, plus bilieux que les précédents. Je reprends de l'énergie un court instant,le temps de descendre de la table d'examen pour aller uriner. En effet, l'une des caractéristiques du venin de crotale, en plus de son hémotoxicité, et de sa faible neurotoxicité, est d'entrainer un blocage de la fonction de secrétion urinaire, de provoquer des lésions rénales et d'entraîner une hématurie".

"J'ai la force de me déshabiller et de me maintenir debout durant un laps de temps relativement court, ce après quoi l'équipe médicale s'affaire autour de moi. L'oedème facial prend une ampleur inquiétante gagnant les tempes et le menton. La plaie saigne abondamment, la lèvre mordue est considérablement enflée. J'explique aux médecins et aux infirmières les symptômes que provoquent une telle morsure afin de faciliter leur tâche. Mais je me trouve bientôt dans l'impossibilité de pouvoir parler du fait de l'oedème impressionnant".

PAGE DE DROITE

En haut à gauche

8ème heure

En haut à droite

24ème heure

7 mois plus tard

PAGE DE DROITE

En bas à gauche

8ème jour

En bas à droite

28ème jour

"Je ne souffre pas ou peu, comparativement aux descriptions faites à ce sujet dans de nombreux livres herpétologiques où est mentionnée l'existence de douleurs intolérables. "Calme psychique, facteur important, car la peur active considérablement la circulation sanguine et par conséquent précipite l'influence néfaste du venin sur l'organisme";

"Insensibilisation croissante des différentes parties du visage. La chair correspondant à la surface atteinte par l'oedème se durcit. Le visage prend une teinte grisâtre très pâle.

"Baisse de tension progressive. Epuisement général. Calme intérieur. Le temps s'écoule, indéfini, en attendant l'arrivée du sérum. Des piqûres me sont faites, un sérum de vipéridae français m'est injecté. Une prise de sang vérifie mon groupe sanguin après que j'en aie fait mention : groupe O rhésus positif. Attente prolongée jusqu'à l'arrivée du sérum de crotalus viridis. J'entends atterrir un hélicoptère. Une infirmière qui me tient la main m'annonce l'arrivée du sérum. J'ai les yeux clos. Je suis parfaitement consciente. J'ai confiance, bien que ma vie soit menacée.

"Tout se brouille, s'efface, durant un temps indéterminé, quelques heures peut-être : tension excessivement basse. A cette période de perte de connaissance, correspondent les premiers vomissements de sang noir, et par la suite de mélena.

"Réveil : impossibilité d'ouvrir les yeux du fait de l'oedème considérable. Sensation de lourdeur des paupières, au travers desquelles je perçois une source lumineuse blanche et ouatée : les lampes de la salle dans laquelle je me trouve doivent être allumées. J'ai l'impression d'émerger d'un épais brouillard. La morsure de crotale me revient à l'esprit, j'essaie de me souvenir davantage, je prends conscience de la gravité de la situation, tout me revient en mémoire, les circonstances de l'accident et en outre, les symptômes que peut entraîner une telle morsure. Je constate avec soulagement que mon cerveau n'a pas été atteint par les neurotoxines. Je pousse plus loin l'investigation de ma mémoire : le résultat est rassurant."

"Audition meilleure à gauche qu'à droite, bouche gonflée de telle sorte qu'il m'est impossible de remuer les lèvres, d'énormes caillots de sang adhèrent à la paroi interne des joues, des lèvres.

"Impossibilité de parler du fait de la trachéotomie, il m'est par contre relativement facile d'écrire les yeux fermés, ce moyen d'expression m'est extrèmement précieux. L'équipe médicale sachant ainsi que je suis toujours parfaitement consciente et lucide.

"Parmi les autres symptômes, je note de violents maux de tête, une forte fièvre et une sensation de soif intense les trois premiers jours, et pendant toute la première semaine des taches purpuriques et des hémorragies de toute nature. Peu à peu se dessine la guérison."

Voici donc l'auto-observation faite par la malade.

Sur le plan biologique, à 17h 30, soit environ six heures après la morsure, devant l'augmentation des suffusions hémorragiques d'origine buccale, un prélèvement sanguin donne les résultats suivants :

T P	24 %
T Quick	21 sec/13sec
Fibrinogène	1,60 g

Une injection de 10 ml de PPSB est pratiquée, de même une perfusion de fibrinogène, et une heure plus tard, le bilan est le suivant :

G R	4 940 000
G B	25 000
Ht	47 %
T P	63 %
T Quick	16sec/13sec
Fibrinogène	2,60 g

Sur le plan clinique, les oedèmes, depuis l'admission, vont en augmentant, une légère dyspnée avec tirage fait pratiquer une intubation, et quelques heures plus tard une trachéotomie. Dans tous les tissus du cou, il existe des suffusions sanguines, tout est couleur lie de vin.

Un antibiotique à large spectre est prescrit, la température est à 39° à 5h 30 le lendemain.

Pendant toute cette période, la malade est placée sous surveillance électronique : - un cardiotachymètre à alarme renseigne sur la fréquence du pouls, - un cathéter introduit par voie sous clavière, jusqu'à l'artère pulmonaire et relié à une chaine de pression, permet de suivre les variations de la pression veineuse,

- sur un scope à deux tracés visualisant en même temps l'électrocardiogramme,

- des enregistrements permanents de ces deux paramètres sont faits.

Pendant les vingt quatre premières heures, la tension artérielle a oscillé entre 8 et 10, obligeant à l'injection assez fréquente par voie veineuse d'hémisuccinate d'hydrocortisone. Ainsi 13,5g de ce produit seront injectés en vingt quatre heures et par la suite, 15 mg de glucagon. Puis la tension artérielle est restée stable et il n'a plus été nécessaire de recourir à ces médicaments.

Les bilans hématologiques comportent :

- des examens cytologiques quantitatifs et qualitatifs, à savoir : numération des globules rouges, des globules blancs avec formule sanguine et des plaquettes,

- un ionogramme,

- des épreuves d'exploration de la fonction coagulolytique représentées par :
  . un thromboélastogramme sur sang total
  . un thromboélastogramme sur plasma
  . un thromboélastogramme sur mélange témoin-malade

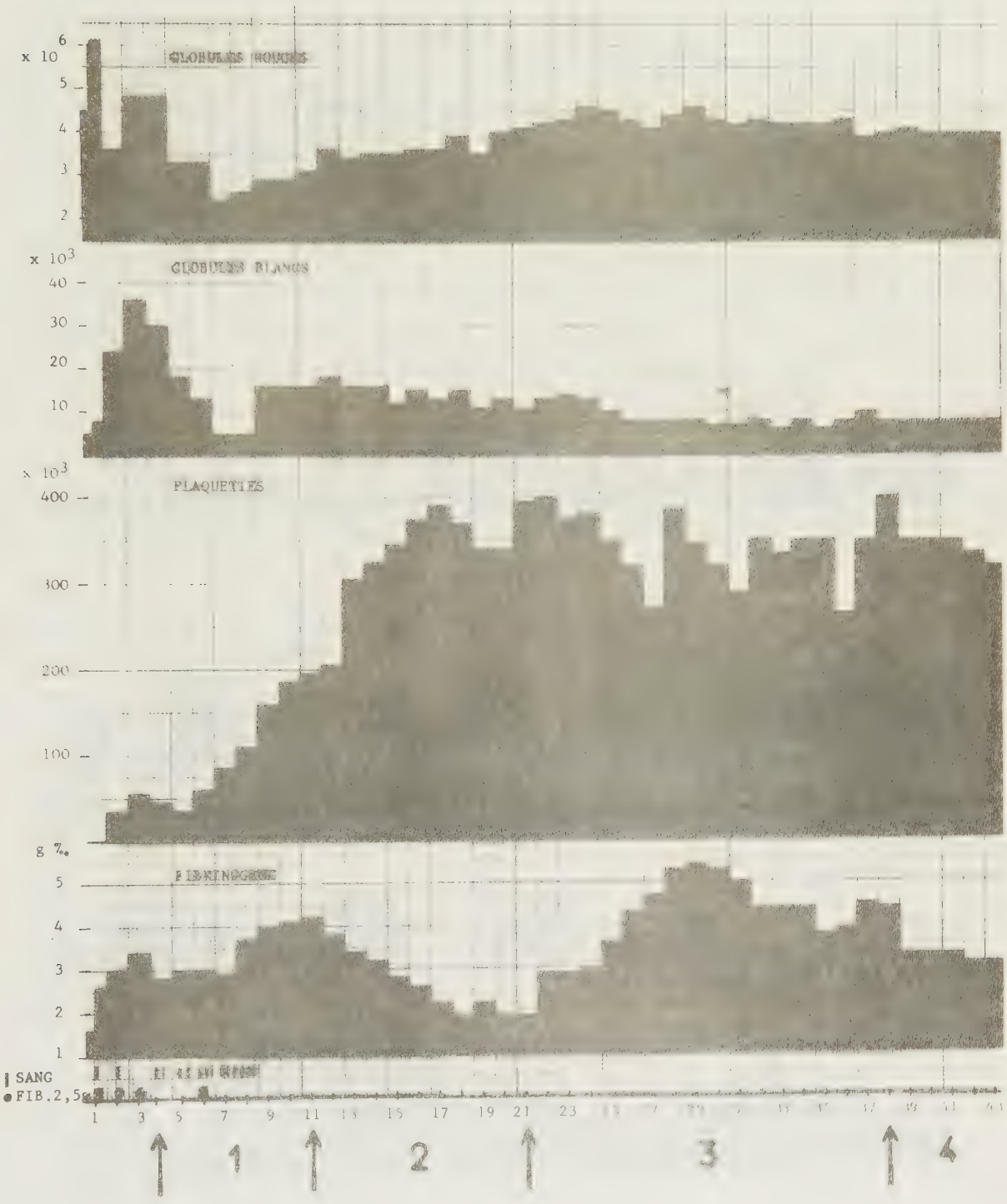
- un taux de prothrombine

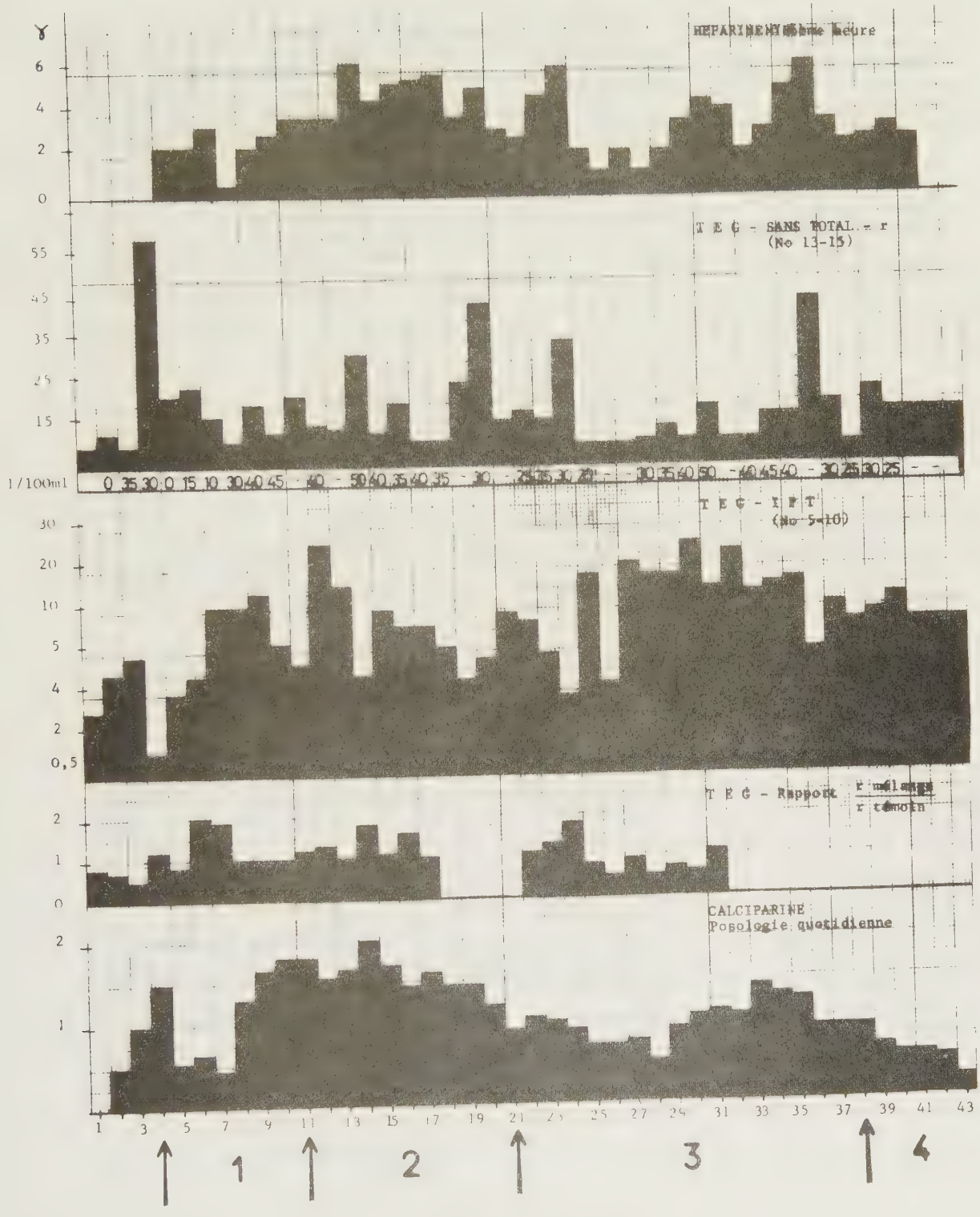
- un dosage de la fibrinogénémie

- un temps de lyse des euglobulines, auquel ont été adjoints ultérieurement, les temps de thrombine et de reptilase et un test à l'alcool.

Les résultats sont rapportés sur les graphiques suivants :

a) sur le graphique 1, ont été reportées les moyennes journalières du nombre des globules rouges et blancs, des plaquettes et de la fibrinogénémie au cours des quarante trois jours de traitement, ainsi que le nombre d'unités de sang et de fibrinogène perfusées.


x 10 6
5
4
3
2
GLOBULES ROUGES
x 10³
40
30
20
10
GLOBULES BLANCS
x 10³
400
300
200
100
PLAQUETTES
g ‰
5
4
3
2
1
FIBRINOGENE
SANG
FIB. 2,5g
1
3
5
7
9
11
15
17
19
21
23
1
2
3
4


γ
6
4
2
0
HEPARINEMIE 1 heure
T E G - SANS TOTAL - r
(No 13-15)
55
45
35
25
15
1/100ml
T E G - I F T
(No 5-10)
30
20
10
5
4
2
0,5
T E G - Rapport r mélange / r témoin
2
1
0
CALCIPARINE
Posologie quotidienne
2
1
1 3 5 7 9 11 13 15 17 19 21 25 27 29 31 33 35 37 39 41 43
1
2
3
4

GRAPHIQUE 1.

b) sur le graphique 2, figurent respectivement de haut en bas, les variations de l'héparinémie mesurée par la "Titrarine", les variations du paramètre "r" du sang total et de l'indice de potentiel thrombodynamique, le rapport du paramètre "r" plasmatique du mélange à parties égales du plasma du malade à celui du témoin au paramètre "r" plasmatique du plasma témoin seul.

Les valeurs inférieures à l'unité témoignent d'un potentiel hypercoagulant, apporté par le plasma du patient et les valeurs supérieures à l'unité d'une activité anticoagulante qui peut-être le fait de l'héparine circulante chez la patiente.

A partir du troisième jour de la maladie, tous ces paramètres correspondent à un prélèvement journalier à 17 heures, effectué six heures après une injection sous cutanée d'héparinate de calcium, dont la posologie est indiquée en 1/100e de ml en regard de la valeur quotidienne du paramètre "r" du sang total. Rappelons que 25 000 unités correspondent à 1 millilitre d'héparinate de calcium.

La reconduction de la dose précédente est représentée sur le graphique par un tiret.

La posologie totale journalière d'héparinate de calcium exprimée en millilitres, est représentée dans la dernière partie du graphique.

Les bilans des premières vingt quatre heures étaient essentiellement cytologiques. Après avoir montré une hémoconcentration immédiate, et six heures plus tard, un nombre normal d'hématies, une diminution fut notée à la suite d'hémorragies buccopharyngées et cutanées qui s'étaient installées en dépît de transfusions de sang et de fibrinogène.

Le 24 mai à 17 heures, le bilan est le suivant :

G R	3 680 000
G B	42 000
T P	63 %
Fib.	3 g

Glycémie : à 2 h 5,40 g
6 h 9,50 g
11 h 6,90 g
17 h 3,60 g

puis elle se maintiendra aux environs de 2 g pendant encore quarante huit heures.

Un T.E.G. sur sang total montre un raccourcissement de "r" à 10 mm (No : 15mm) et une diminution de l'amplitude de "a" à 24,5 mm (N : 45mm).

Le T.E.G. sur plasma montre un "r" normal à 16,5 mm et "a" est diminué à 33,5 mm.

Les valeurs de "r" et "a" sur un T.E.G. de plasma témoin, en réalité un peu hypercoagulable, sont respectivement de 12 mm et 67 mm. Le T.E.G. sur le mélange plasma témoin-plasma malade donnent les chiffres suivants :

r : 9 mm
a : 51 mm

(Planche nº1)

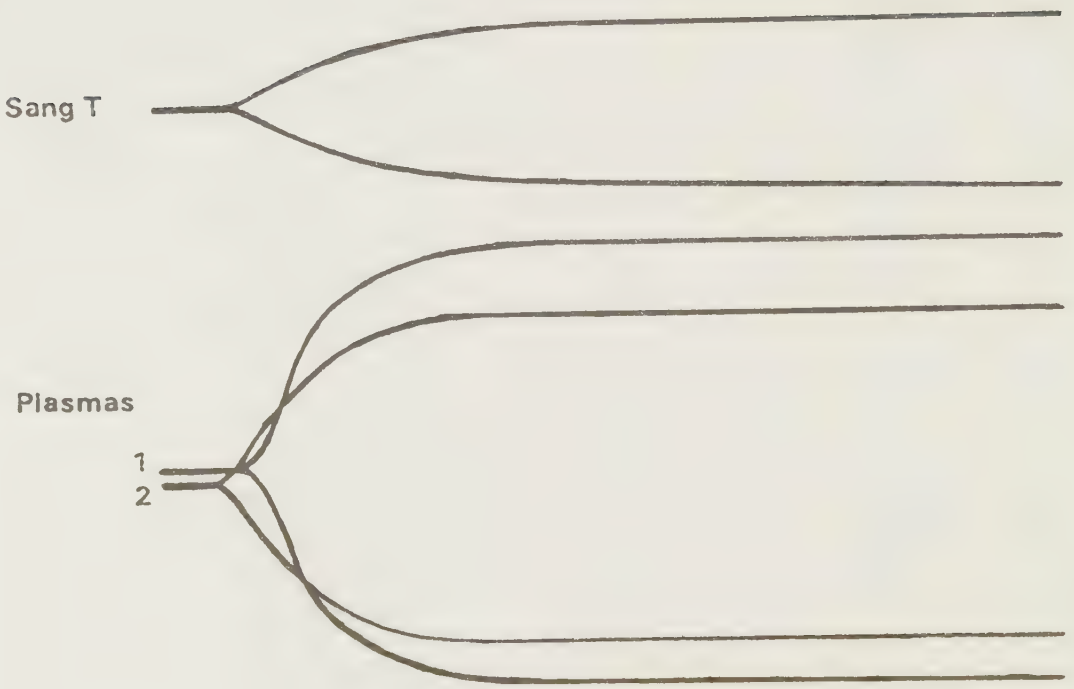
La chute de fibrinogène (160 g) et du complexe prothrombinique (24 %) à la sixième heure, associés à la thrombopénie (42 000) observées après vingt quatre heures d'évolution évoquaient fortement un processus de consommation. Le processus nous paraissait être confirmé par le tracé thromboélastographique de sang total et le test de transfert.

En effet, le tracé sur sang total témoignant de l'association d'une hypercoagulabilité dynamique et d'une hyper coagulabilité cinétique est caractéristique des C.I.D. au 1er et 2ème stades. Nous reviendrons plus loin sur le diagnostic de la coagulation intra-vasculaire disséminée (C.I.D.).

Quant à l'amplitute "a" des tracés thromboélastographiques elle est normalement l'expression qualitative et quantitative de trois paramètres : les paquettes, le fibrinogène et le facteur XIII

AVANT HEPARINOTHERAPIE

GR	3 800 000	par mm^3
GB	27 000	"
PQ	42 000	"
Ht	38 %	
CP	51 %	
Fib.	3 g ‰	



Malade	N
r = 10	15
a = 24,5	45
IPT = 1,18	5 – 10

1. Témoin

r = 12

a = 67

2. Mélange $\bar{a}\bar{a}$ témoin-malade

r = 9

a = 51

ou facteur stabilisant de la fibrine. Ce sont précisément ces paramètres qui sont "consommés" au cours des C.I.D. : leur dépression entraine une réduction de l'amplitude du tracé qui exprime une hypocoagulabilité dynamique chiffrée par l'indice du potentiel thrombodynamique (I.P.T.). Cet indice est égal au rapport : $\frac{Emx}{k}$

Emx étant un multiple de a que l'on obtient par la formule suivante :

$$Emx = \frac{100\ a}{100 - a}$$

et k la distance entre la fin de r (c'est à dire l'endroit ou les deux branches courbes ont un écartement de 1mm), et un axe vertical passant par l'endroit où les deux branches courbes ont un écartement égal à 20 millimètres.

Pour le laboratoire de biologie médicale de l'Hôpital Général de DIJON (Professeur DEDREUX); les valeurs normales sont pour les paramètres :

r	:	13	à	18 mm
k	:	4,5	à	6,5 mm
r + k	:	17,5	à	22,5 mm
a	:	53	à	64 mm

Les valeurs normales de l'I.P.T. sont 5 à 10.

Cet indice était abaissé à 1,1 et donc bien significatif d'une hypocoagulabilité dynamique. En revanche l'activité thromboplastique circulante (en l'occurence la fraction enzymatique du venin) entretenait une hypercoagulabilité chronométrique ce qui est traduit par un r court et, en tout cas, moins allongé que ne le comportait une hypo - coagulabilité dynamique d'une autre nature.

Et cette activité coagulante potentielle est bien mise en évidence par le test de transfert dans lequel le paramètre r du plasma témoin est raccourci par l'apport du plasma de la patiente, le rapport : $\frac{r\ mélange}{r\ témoin}$ est ainsi inférieur à l'unité.

Les mêmes observations que précédemment peuvent être faites sur les tracés effectués après vingt quatre heures d'une héparinothérapie prudente, compte tenu des hémorragies, de la thrombopénie et de l'hypofibrinogénémie (planche n°2). Cependant l'héparinothérapie était insuffisante.

Il faut également noter à ce moment l'importante leucocytose, le relèvement du chiffre des plaquettes, la normalisation du complexe prothrombinique et du fibrinogène, à rapporter au traitement substitutif et peut être aussi déjà à l'héparinothérapie.

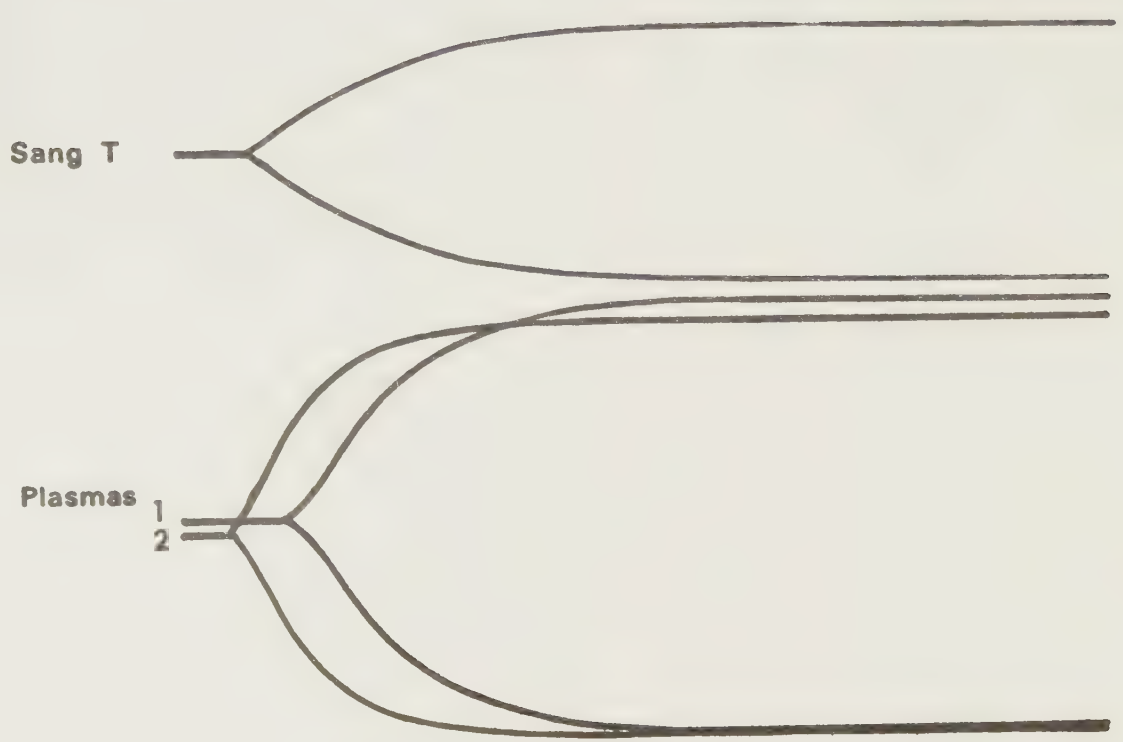
Associés au caractère des hémorragies locales et à l'étiologie, ces premiers bilans biologiques permettent de poser le diagnostic de coagulation intravasculaire disséminée, et justifient la poursuite du traitement.

En effet, la constatation de l'existence d'une coagulopathie nous a incité à entreprendre une étude expérimentale ayant pour but la mise en évidence de déséquilibre thrombogène coagulolytique généralisé induisant des syndromes dits syndromes ou coagulopathies de consommation après morsures de serpents de la famille des crotalidae.

Rappelons d'abord comment se déroule l'hémostase physiologique et qu'elle est l'expression biologique d'une coagulation intravasculaire disséminée..

APRES 24 h. D'HEPARINOTHERAPIE

GR	5 300 000	par mm^3	–	Ht	50 %
GB	42 000	"	–	CP	100 % ↗
PQ	50 000 ↗	"	–	Fib.	3,40 g ‰ ↗



		N
Malade		
r	= 10,5	5
a	= 38	45
IPT	= 3,4	5-10

1 _ Témoin

r = 15
a = 67

2 _ Mélange ãã T + M

r = 7,5
a = 64

HEMOSTASE PHYSIOLOGIQUE ET EXPRESSION BIOLOGIQUE D'UNE COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSEMINEE

- -

La fluidité qui est, pour le sang, la condition physiologique, résulte d'un équilibre entre deux tendances opposées la coagulation et la lyse.

L'hémostase est un tout dont la coagulation ne représente qu'un aspect purement biochimique.

Les fonctions hémostatique et fibrinolytique ne sont qu'un aspect d'une fonction unique coagulolytique, dont un harmonieux balancement en ces deux éléments représente l'état d'équilibre. Ces deux tendances opposées de coagulation et de lyse sont représentées par des systèmes ayant entre eux une grande analogie, chacune de ces fonctions étant elle-même le résultat d'un équilibre entre des couples d'activateurs actifs sur un substrat et d'inhibiteurs.

I - LES ACTEURS DE L'HEMOSTASE

Les acteurs principaux de l'hémostase sont les plaquettes sanguines et le calcium.

a) L'intervention plaquettaire dans le mécanisme fibrinogénérateur a une importance capitale. Ces plus petits éléments figurés du sang, qui représentent le facteur cellulaire de l'hémostase, proviennent de cellules souches, les mégacaryoblastes par fragmentation cytoplasmique, chaque mégacaryoblaste assurant la génération de 3 à 4 000 plaquettes dont la durée de vie est de 8 à 12 jours.

200 à 300 000 plaquettes sont présentes dans chaque mm3 de sang circulant, mais 1/3 du pool plaquettaire total est séquestré dans la rate.

b) Dans le sang existe également du calcium sous la forme de métal non diffusable fixé aux protéines, de calcium non ionisé ou de calcium diffusible ionisé. Cette dernière forme est la plus

importante biologiquement en coagulation.

L'action du calcium se fait aux principaux temps de coagulation et surtout lors du temps plasmatique.

Après les acteurs, quels sont les facteurs de l'hémostase ?

II - FACTEURS DE L'HEMOSTASE

Ce sont avant tout des facteurs de la coagulation, mais dont certains, tels le calcium (facteur IV); le facteur Hageman (facteur XII), le fibrinogène (facteur I), ont un rôle à jouer également aux temps pariétal et thrombodynamique de la fonction hémostatique.

Dans la nomenclature internationale, ces facteurs plasmatiques sont désignés par un chiffre romain, alors que les facteurs spécifiquement plaquettaires ont un numéro indiqué en chiffre arabe.

Quant aux facteurs de la fibrinolyse, ils n'ont pas encore été répertoriés.

Les facteurs de la coagulation sont des protéines du groupe des globulines : alpha, béta ou gamma globuline, à l'exception de la thromboplastine tissulaire et du facteur plaquettaire n°3 qui sont des complexes lipoprotéiques.

En effet, la thromboplastine tissulaire est un complexe lipoprotéique constitué par le facteur lipidique de Bordet Howell thermostable, et le facteur protéique de Chargaff thermolabile.

Le facteur plaquettaire n°3 est le facteur lipidique le plus important. Stable à la conservation, peu absorbable par le sulfate de baryum, retrouvé en partie dans le sérum et non influencé par les dérivés du dicoumarol, son activité l'apparente aux céphalines.

FACTEURS PLASMATIQUES

FACTEUR	I	Fibrinogène
	II	Prothrombine
	III	Thromboplastine
	IV	Calcium
	V	Proaccélérine et accélérine (VI)
	VII	Proconvertine et convertine
	VIII	Facteur antihémophilique A
	IX	Facteur antihémophilique B
	X	Facteur stuart
	XI	Facteur P.T.A. (Plasma thromboplastine antécédent) Facteur antihémophilique C
	XII	Facteur Hageman
	XIII	Facteur stabilisant de la fibrine (F.S.F.)

FACTEURS PLAQUETTAIRES

N° 2	Facteur accélérateur de la fibrinoformation
N° 3	Facteur prothromboplastique lipidique
N° 4	Facteur antihéparine

Le facteur n° 1 désignait un facteur labile qui ne serait pas différent de l'accélérine plasmatique absorbé sur les plaquettes.

FACTEURS DE LA LYSE

Plasminogène

Proactivateur

Quant aux facteurs protéiques, selon leur propriétés d'absorption, de stabilité et de sensibilité aux dérivés du dicoumarol, on peut les classer en trois groupes :

GROUPE I	Labiles Non absorbables Synth. sans vit K	Facteurs VIII, V,
GROUPE II	Stables Absorbables Synth. avec vit K	Facteurs IX, II, VII, X,
GROUPE III	Stables Non absorbables Synth. sans vit K	Facteurs XII, XI, I, XIII, plasminogène

L'équilibre entre la production continue par les organes formateurs (surtout hépatique), et leur destruction régulière par protéolyse (poumon), entraine une stabilité du taux de ces différentes globulines.

L'hépatocyte assure la synthèse normale de ces facteurs protéiques.

Pour la synthèse des facteurs absorbables du groupe II, la vitamine K agit comme catalyseur d'oxydo réduction.

Les vitamines K sont des vitamines liposolubles, d'origine double exogène, alimentaire, végétale ou animale, et endogène par la flore intestinale saprophyte.

Elles ne peuvent être absorbées que par la muqueuse intestinale et parvenir au foie par le système porte qu'en présence de bile.

Après ces quelques considérations sur les acteurs et les facteurs de l'hémostase, étudions comment se réalise celle-ci.

III - L'HEMOSTASE

Trois temps principaux peuvent être considérés :

A - Le temps pariétal

Le premier temps est représenté par des phénomènes vasculaires et plaquettaires. La vasoconstriction réflexe et l'exacerbation des propriétés naturelles d'adhésivité et d'agrégation des plaquettes, réalisent des conditions favorables à l'élaboration du caillot de fibrine. En effet, l'intervention plaquettaire constitue un maillon capital des mécanismes fibrinogénérateurs.

Pour l'adhésion, il faut que les plaquettes adhèrent à un support pour lequel elles présentent une affinité de nature biophysique, et le support le plus remarquable est représenté par les fibres collagène qui existent lorsqu'il y a lésion des parois vasculaires.

Le ralentissement circulatoire facilite cette adhésion qui est vraisemblablement de nature électrostatique, les plaquettes chargées négativement étant attirées par la charge positive des groupements aminés du collagène.

L'adhésion étant terminée, les plaquettes subissent alors de profondes modifications morphologiques à type de rupture de leur membrane cytoplasmique, de l'augmentation de leur volume (phénomène de Swelling) avec vacuolisation et modification de la répartition intra-cytoplasmique de leurs éléments.

Au terme de ces modifications morphologiques, les plaquettes entrent dans une phase de secrétion active et rapide, dite de "release".

Ce stade de "release" est entretenu par l'adénosine

diphosphate et les catécholamines libérées au cours même du déroulement de ce stade, et par des traces de thrombine.

Lors de ce stade de "release" sont secrétés et ou rendus disponibles dans l'espace péri-plaquettaire :

- de l'adénosine diphosphate, de la sérotonine, des catécholamines,
- le facteur plaquettaire n°2, accélérateur de la fibrinoformation,
- le facteur plaquettaire n°3 prothromboplastique lipidique, et le facteur n°4 antihéparine.

Ce stade de "release" terminé, les plaquettes commencent leur agrégation, d'abord reversible puis irréversible sous l'influence de traces de thrombine. L'agrégation est encore facilitée par l'adénosine diphosphate, les catécholamines et le facteur plaquettaire n°4 libéré lors du stade de "release" et par la présence de calcium.

B - Le temps plasmatique

Après le temps pariétal commence le temps plasmatique qui aboutit par des réactions enzymatiques en chaine, avec la participation d'un facteur plaquettaire libéré dans le plasma, à la formation proprement dite du caillot. C'est au cours de ce second temps, ou coagulation proprement dite, que s'effectue la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble donnant une trame au caillot.

Dans l'ordre chronologique, trois étapes se succèdent :

- la thrombo plastinoformation
- la thrombinoformation
- la fibrinoformation

1°/ LA THROMBO PLASTINOFORMATION

Elle représente l'élaboration d'un enzyme spécifique de la transformation de la prothrombine en thrombine. Cet enzyme

est le résultat de l'interaction de plusieurs facteurs, différents par leur nature et leur origine, qui en tant que substrats ou enzymes, sont isolément inactifs.

A l'état physiologique, deux systèmes permettent l'élaboration d'une thromboplastine active, et suivant l'origine, exogène ou endogène du substrat principal par rapport au sang lui-même, on distingue le système intrinsèque et le système extrinsèque.

* La thromboplastinoformation intrinsèque

On la qualifie également d'endogène puisqu'elle s'effectue à partir de facteurs endogènes appartenant en propre au sang circulant : un facteur plaquettaire et six facteurs plasmatiques.

Leurs interactions sont amorcées par le "phénomène contact" Les facteurs contacts sont inactifs dans le sang circulant. Pour pouvoir intervenir dans les mécanismes fibrinogénérateurs, il faut donc qu'ils s'activent. Cette activation pour laquelle la présence de calcium n'est pas nécessaire, s'effectue lorsque ces facteurs sont mis en contact d'une surface mouillable.

Les facteurs contacts sont représentés par deux globulines du plasma qui seront progressivement amenées à l'activité, ce sont les facteurs XII ou Hageman et XI ou facteur P.T.A. (plasma thromboplastine antécédent).

Pour Rattnoff et Collaborateurs, le facteur XII activé en premier par le contact se comporterait comme un enzyme capable de convertir le facteur XI en substance active.

En présence de calcium, ce couple de facteurs amène à l'activité le facteur IX (facteur antihémophilique B).

L'union des deux globulines antihémophiliques pour former l'élément protéique de la thromboplastine endogène est alors possible. Avec l'intervention du facteur plaquettaire n°3,

qui est libéré par les plaquettes lors de leur métamorphose visqueuse, et qui représente le chaînon lipidique de la protéine, le complexe lipoprotéique d'origine endogène est formé. Pour devenir une thromboplastine, ce complexe doit réagir avec deux facteurs plasmatiques, le facteur X (facteur Stuart) et le facteur V (proaccélérine). Ainsi l'enzyme protéolytique formé est une association de facteur V et X autour d'une micelle phospholipidoprotéique.

Parallèlement, les mécanismes fibrinogénérateurs peuvent être induits, non plus par les plaquettes et les facteurs "contact", mais par des facteurs contenus dans les cellules:

* C'est la thromboplastinoformation extrinsèque

En effet, les cellules vasculaires peuvent libérer une thromboplastine tissulaire (facteur III), lipoprotéine sans activité thromboplastique. Son activation par trois facteurs plasmatiques en présence de calcium la transforme alors en thromboplastine. Ces facteurs sont le facteur VII (proconvertine) (qui n'intervient pas dans le système endogène), le facteur X (facteur Stuart, et le facteur V (proaccélérine). Cet enzyme actif est alors à même d'induire les stades ultérieurs de la coagulation. Si ce système extrinsèque est insuffisant à l'état normal pour suppléer le précédent dans certaines conditions pathologiques, ces produits cellulaires représentent parfois un potentiel thrombodynamique considérable.

Si ces deux systèmes constituent deux voies indépendantes, ils conduisent au même résultat, la transformation de la prothrombine en thrombine.

2°/ LA THROMBINOFORMATION

La thromboplastine induit le déroulement du deuxième stade de la coagulation.

La prothrombine ou facteur II est une alpha glucopro-

téine qui, sous l'action de la thromboplastine, commune aux deux systèmes, est rapidement dégradée en produits intermédiaires et libération finale, en même temps que la thrombine, de fragments inactifs.

La scission de la prothrombine sous l'action protéolytique de la thromboplastine se fait en présence de calcium, et au stade des derniers intermédiaires, les facteurs V et VII assurent la rapidité de la génération de la thrombine, la thrombine elle-même autoaccélérant sa génération.

La thrombinoformation a tendance à être excessive. En effet, 1 ml de plasma contient environ 0,1 mg de prothrombine. A ce poids de thrombine correspond 250 u. d'enzyme actif, c'est à dire que pour un caillot qui s'est constitué dans un volume de plasma correspondant à 1 ml, il s'est formé assez de thrombine pour coaguler 250 ml de fibrinogène, ce qui revient à dire, qu'il peut apparaître, dans 10 ml de plasma, une quantité de thrombine suffisante pour coaguler l'ensemble de la masse sanguine d'un individu. Une telle surproduction prouve la puissance considérable d'inhibiteurs spécifiques que nous étudierons un peu plus loin.

La thrombine est un enzyme protéolytique dont le poids moléculaire est d'environ 32 000. Elle est constituée par deux chaînes polypeptidiques. Son site enzymatique est inhibé par le diisopropyl fluorophosphate (D.F.P.). C'est grace à cette activité protéolytique que la thrombine induit le déroulement du troisième stade de la coagulation au cours duquel le fibrinogène va se transformer en fibrine.

3°/ LA FIBRINOFORMATION

Depuis les travaux de Bailley, Seegers, Lorand et Laki, ont sait que la génération de la fibrine insoluble s'effectue en trois étapes successives, à partir de son précurseur, le fibrinogène soluble.

- Au cours de la première étape, celle de la protéolyse, le fibrinogène, par une hydrolyse, est scindé en trois molécules :
  - deux fibrino peptides A et B
  - une grosse molécule de monomères de fibrine
  - et un résidu d'hydrate de carbone libéré par la protéolyse.

- La deuxième étape est celle de la polymérisation des monomères de fibrine. Elle est progressive et débute par la formation de polymères intermédiaires (polymérisation transversale). Cette union se ferait par des liaisons hydrogène entre histidine et tyrosine (Scherrager).

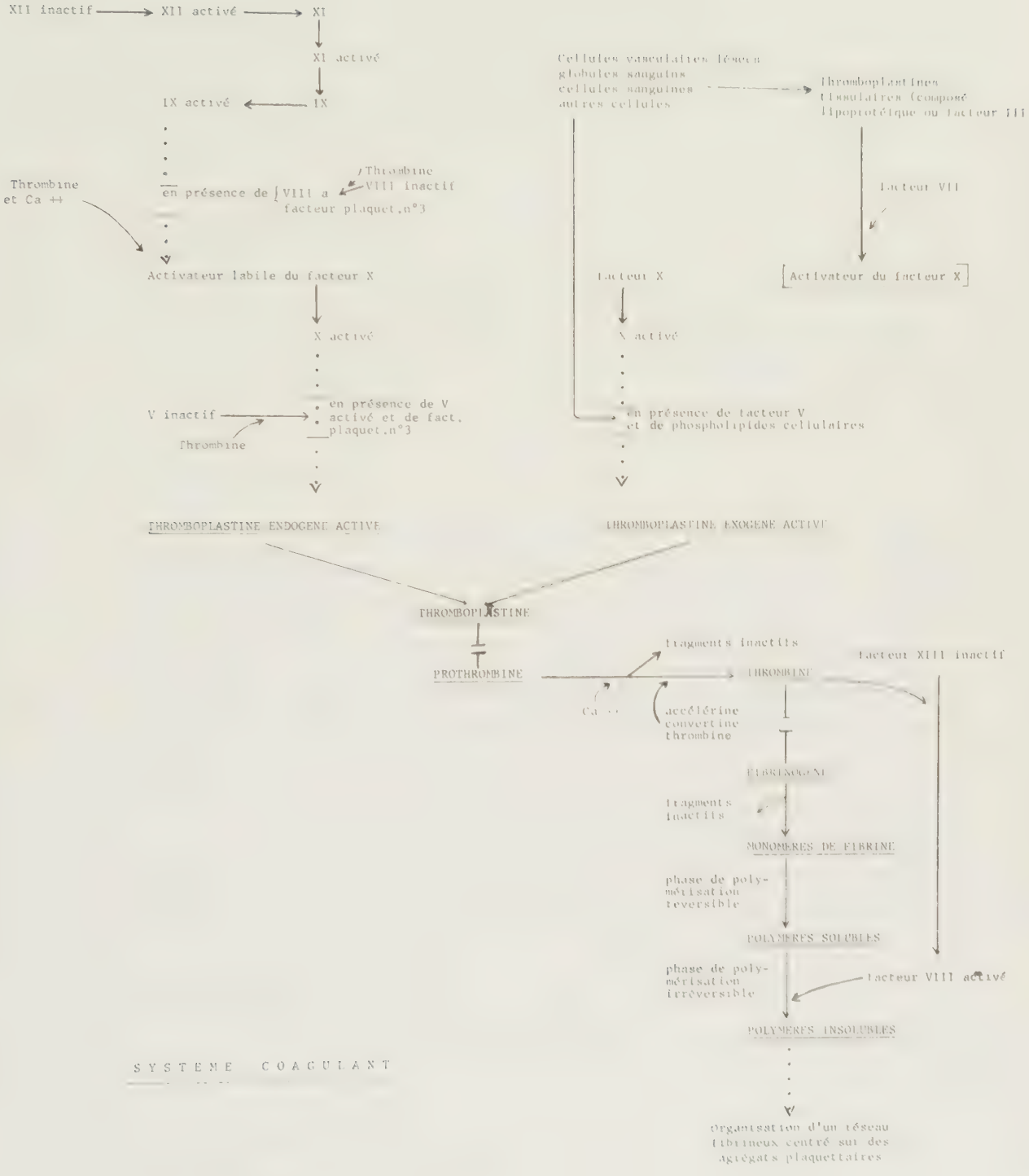
  Lorsque ces polymères ont atteint une concentration critique, il se produit un phénomène spontané de séparation des phases, et se constitue alors une structure fibrillaire très caractéristique.

  Ce phénomène est reversible, et les polymères obtenus au cours de cette étape sont constitués de fibrine soluble dans l'urée.

- La troisième étape correspond à la transformation de la fibrine soluble dans l'urée en fibrine insoluble dans l'urée.

  Cette étape est dite de stabilisation de la fibrine : en effet, sous l'action du facteur XIII inactif dans le plasma, mais qui serait activé par la thrombine en présence de Ca en facteur stabilisant la fibrine, la polymérisation devient irréversible et conditionne alors les qualités hémostatiques du caillot. Le deuxième temps de l'hémostase est alors terminé.

Avant d'envisager le troisième temps, ou temps thrombodynamique de la coagulation, il nous faut parler des inhibiteurs spécifiques qui, face à ce potentiel thrombodynamique, freinent le déroulement des mécanismes fibrinogénérateurs.



SYSTEME COAGULANT

4°/ LES INHIBITEURS

Il semble que sur le plan physiologique strict, parmi les inhibiteurs, encore appelés antithrombines, deux aient une grande importance, un troisième étant largement utilisé en thérapeutique et le quatrième étant un produit de dégradation du fibrinogène.

L'ANTITHROMBINE I

Elle est représentée par la fibrine. La capacité d'adsorption de la thrombine sur la fibrine est considérable : un caillot formé par 1 ml de plasma peut fixer plus de mille unités de thrombine.

L'ANTITHROMBINE II

Elle encore appelée cofacteur de l'héparine, parce qu'elle n'acquiert son pouvoir inhibiteur qu'associée à l'héparine. L'héparine est un mucopolysaccharide présent dans la plupart des tissus. Depuis les travaux d'Holmgren et Wilander, on sait que l'inhibiteur est concentré dans les granules des mastocytes. L'héparine interfère avec l'action spécifique de la thrombine sur le fibrinogène.

En outre, ce système héparine-antithrombine II possède une forte activité inhibitrice sur les facteurs de la thromboplastinoformation et sur certaines fonctions des plaquettes.

L'ANTITHROMBINE III

Appelée encore antithrombine progressive, elle inactive la thrombine.

Mais il ressort des travaux de Lyttleton que l'antithrombine III et le cofacteur de l'héparine, pourraient n'être qu'un seul et même facteur.

L'ANTITHROMBINE IV

Elle est engendrée par les réactions fibrinolytiques

qui se déroulent après la formation de fibrine.

Une activité antithrombinique a également été attribuée à d'autres protéines sériques et, si on peut en admettre l'existence, le mode d'action n'est pas connu.

C - Le temps thrombodynamique

Le troisième temps de l'hémostase ou temps thrombodynamique, comprend d'abord une phase constructive. En effet, le caillot physiologique n'est pas seulement fait de protéines coagulées, il renferme également des éléments cellulaires qui avec la fibrine conditionnent son évolution morphodynamique.

L'édification du coagulum correspond aux deux aspects de la phase constructive : la synérèse et la rétraction.

* La synérèse correspond à l'édification d'une trame fibrineuse qui donne au caillot sa structure définitive, mais elle n'est possible qu'en présence de plaquettes intactes.

* A cet aspect succède la rétraction qui résulterait de phénomènes physico-chimiques (Firkin, Born, Zucker et Borelli).

* Au total, il se produit une évolution dynamique du caillot par une contraction des agrégats plaquettaires, pour que celui-ci ait une valeur hémostatique efficace.

Mais ce caillot fibrineux va subir un nouveau processus physiologique qui va l'éliminer en 60 à 72 heures après la coagulation. Ainsi commence une phase destructive correspondant aux mécanismes fibrinolytiques.

IV - LES MECANISMES FIBRINOLYTIQUES

La fluidification du caillot de fibrine résulte d'une action enzymatique règlée, à l'état physiologique, par un enzyme spécifique appelé plasmine. Sa production elle-même est règlée par deux

systèmes : un système activateur et un système inhibiteur.

1°/ Le système activateur

La plasmine n'existe pas en tant que telle dans le sang circulant, mais sous la forme d'un précurseur plasmatique inactif : le plasminogène.

La transformation du plasminogène en plasmine se fait sous l'influence d'activateurs soit d'origine tissulaire, soit d'origine plasmatique.

Les activateurs tissulaires agissent directement sur le plasminogène, on les appelle fibrinokinases. Ils existent partout dans les tissus et les sécrétions, telle l'urokinase dans l'urine par exemple.

La synthèse du précurseur de la plasmine s'effectuant dans le parenchyme hépatique, le foie ne contient pas d'activateurs tissulaires.

L'activateur plasmatique n'existe dans le plasma que sous la forme de son précurseur : un proactivateur dont l'activation est réalisée par des lysokinases. Celles-ci sont des produits cellulaires libérés par différents organes, des tissus en état de souffrance ou, d'une manière plus générale, par les parois vasculaires.

Le facteur XII (facteur Hageman) joue également un rôle de premier plan dans le déclenchement du processus fibrinolytique. Ainsi il est curieux de constater que le facteur qui amorce la coagulation intrinsèque est celui qui participe à l'activation du plasminogène.

Lorsqu'un dépôt de fibrine se constitue sur la paroi vasculaire, des "kinases" émises spontanément par ces parois s'unissent avec le plasminogène circulant, en donnant un complexe

"plasminogène-kinases" capable de transformer d'autres molécules de plasminogène en plasmine.

Ainsi le plasminogène humain a un double devenir potentiel, à savoir qu'il est capable de se transformer en activateur après s'être uni à des kinases, et que sous l'influence de complexes plasminogène-kinase, il peut se transformer en plasmine.

C'est en tenant compte de cette potentialité évolutive qu'il a été dénommé plasminogène-proactivateur.

La plasmine a une affinité très marquée pour la fibrine. Mais elle est également, de par sa nature enzymatique protéolytique, capable d'hydrolyser de nombreux autres molécules protéiques, tels les facteurs I (fibrinogène), V (proaccélérine), VIII (antihémophilique A), XIII (facteur stabilisant la fibrine) et le complexe protamine-héparine.

La protéolyse de la fibrine entraîne la libération de produits de dégradation de la fibrine. Ils développent une action inhibitrice de la thrombine (antithrombine VI), d'où leur action anticoagulante complexe. Ils augmentent aussi la perméabilité capillaire, gènent la polymérisation des monomères de fibrine et déprimment l'activité plaquettaire.

Les mécanismes fibrinolytiques ont également une certaine analogie avec les mécanismes fibrinogénérateurs, par le fait d'un équilibre entre système activateur et système inhibiteur.

Les inhibiteurs interviennent de deux manières :

Soit aux deux niveaux de l'activation du plasminogène, à savoir :

- l'accouplement des kinases au plasminogène-proactivateur et l'action du complexe plasminogène-proactivateur sur les autres molécules de plasminogène.

Soit au niveau de la plasmine elle-même :

- ces antiplasmines qui peuvent être tissulaires, plasmatiques ou plaquettaires, peuvent être déviées de leur fonction spécifique par la fibrine. D'autre part, l'héparine, en diminuant l'activité des inhibiteurs de l'activation des antiplasmines et du plasminogène, joue aussi un rôle profibrinolytique complémentaire de son rôle anticoagulant.

L'équilibre coagulolytique physiologique peut être rompu de différentes manières et en particulier dans le sens d'une hyperactivité des mécanismes fibrinogénérateurs par rapport à celle des mécanismes réactionnels fibrinolytiques.

Parmi les états morbides qu'un déséquilibre coagulolytique thrombogène généralisé peut entraîner, le syndrome de consommation constitue un cadre particulier.

LA COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSEMINEE

SON DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Expression biologique de la coagulation intravasculaire disséminée -

Un processus de consommation doit se traduire sur le plan biologique :

- par la chute du taux sanguin des substrats et activateurs utilisés pour que se réalise la coagulation,
- l'apparition dans le sang circulant des résidus de cette fibrinoformation,
- et une éventuelle protéolyse réactionnelle.

Classiquement, le diagnostic d'une C.I.D. est établi sur l'association :

- d'une thrombopénie
- d'une hypofibrinogénémie
- de la baisse du taux des facteurs II, V, VIII et XIII c'est à dire de la prothrombine, proaccélérine, du facteur antihémophilique A, et du facteur stabilisant la fibrine.

Trois périodes sont reconnues dans les formes aigues et subaigues des C.I.D. :

- La première période de durée variable est caractérisée par l'installation d'une hypercoagulabilité d'intensité croissante à laquelle s'associe une stase circulatoire. Cette hypercoagulabilité est essentiellement chronométrique en rapport avec une hyperactivité thromboplastique du système exogène ou endogène, voire des deux à la fois.

  Elle peut être seulement dynamique ou liée à une hyperadhésivité plaquettaire.
- Succède alors la deuxième phase caractérisée par le syndrome hémorragique.

L'activité thromboplastique potentielle persiste, mais ne se manifeste plus par une hypercoagulabilité, car il y a consommation dans la circulation capillaire, des substrats du sysème coagulant, en particulier des facteurs I (fibrinogène), II (prothrombine), des activateurs et des plaquettes.

Quand bien même la thromboplastinoformation resterait en hyperactivité, si dans le déroulement normal de la coagulation manquent certains enchaînements, une hypocoagulabilité s'installe entraînant des hémorragies, malgré une hypercoagulabilité potentielle persistante.

A la fin de la seconde période, le syndrome hémorragique traduit une coagulopathie par défaut, d'autant plus sévère que les facteurs déprimés seront plus nombreux, et que les résidus de la fibrinoformation tendent, par leur activité antithrombinique, à accroître encore l'hypocoagulabilité.

Mais, au cours de la troisième période, ce syndrome va encore s'aggraver, car les dépôts fibrineux disséminés au cours de la première et au début de la deuxième période, vont induire une fibrinolyse réactionnelle. Ainsi la progression d'un syndrome de coagulation intravasculaire disséminée passe par les trois phases et il est essentiel de pouvoir préciser le stade évolutif du processus par des épreuves biologiques.

L'héméostasie des facteurs de coagulation à l'état normal résulte d'un équilibre entre la synthèse hépatique et la thrombocytopoïèse d'une part, et la destruction réticulohistocytaire d'autre part.

Une augmentation de la production maintenant l'équilibre des valeurs normales peut s'opposer à une consommation accrue.

Mais le foie, organe noble, cible de choix, dans tous processus de choc aigü, entraîne de par une synthèse défaillante,

un déséquilibre immédiat.

De plus un chiffre normal de plaquettes ou une fibrinogénémie à trois grammes peuvent néanmoins évoquer une consommation si ces paramètres étaient anormalement élevés avant même l'éclosion du phénomène.

Ainsi le tableau classique peut n'être pas obligatoire et peut, même incomplet, conserver toute sa valeur si à des signes directs de consommation s'associent des manifestations indirectes telles la présence de produits de dégradation ou la mise en évidence d'une activité fibrinolytique ou antithrombinique.

Au cours de la première période, le diagnostic de C.I.D. ne diffère pas de celui d'une hypercoagulabilité, mais son diagnostic est d'une grande importance car il impose d'entreprendre un traitement préventif qui n'en sera que d'autant plus efficace.

Un raccourcissement de la durée de la coagulation peut être mesuré par les tests explorant la coagulabilité normale, tel le temps de coagulation. Il met en évidence une hypercoagulabilité chronométrique, mais sa sensibilité quant au mode de prélèvement, et vis à vis de troubles mineurs, limite son intérêt.

Le temps de recalcification plasmatique, ou temps de Howell, lui aussi est peu sensible aux hypercoagulabilités.

Le raccourcissement du temps global de coagulation affecte peu la thrombine et la fibrinoformation, car c'est essentiellement la thromboplastinoformation qui, en étant la plus longue dans les processus de la coagulation, porte la plus grande part de responsabilité de l'aspect chronométrique de l'hypercoagulabilité.

Quant à la thromboplastinoformation endogène, il est évident qu'une hyperplaquettose, une libération de thromboplastines ou d'équivalents thromboplastiques cellulaires, un taux abaissé

d'antithrombine progressive, jouent un rôle dans l'hypercoagulabilité chronométrique.

La thrombino et la fibrinoformation se déroulent en un temps assez bref, environ 15 secondes, exploré par le temps de Quick. Même si un très important raccourcissement survient au niveau de ces deux étapes, il reste sans effet particulier sur la coagulation globale, le corollaire étant qu'une augmentation du temps de Quick n'équivaut pas à une hypercoagulabilité.

La thromboélastographie est la méthode de choix pour étudier la vitesse du déroulement des mécanismes fibrinogénérateurs, les qualités dynamiques et mécaniques du caillot.

Cette capacité évolutive du caillot qui représente le temps thrombodynamique de l'hémostase, est liée à différents paramètres tels les plaquettes, le fibrinogène, le calcium, le facteur stabilisant de la fibrine et l'hématocrite.

Ainsi, pour évaluer tous les facteurs cellulaires et plasmatiques dont dépend la coagulabilité structurale, l'examen thromboélastographique doit être fait sur le sang total décalcifié, car sur plasma, le tracé ne tient pas compte des paramètres globulaires, de l'hématocrite globulaire et de l'hématocrite, dont l'importance est à la fois biochimique et mécanique.

Mais, c'est surtout au cours de la seconde période de la C.I.D. que s'exprime la consommation d'un certain nombre de facteurs utilisés dans la formation de microthrombi mais aussi éliminés de la circulation générale par le système des macrophages mononucléés.

Deux particularités caractérisent cette hypocoagulabilité. En effet, elle est essentiellement structurale, puisque des facteurs déprimés, les facteurs I, XIII et les plaquettes, sont ceux qui jouent un rôle principal dans la structuration du caillot.

De plus, sur le plan de la cinétique, elle tend à être

contrariée par l'activité thromboplastique qui précisément a amorcé le processus. Ce double aspect est particulièrement bien mis en évidence par la thromboélastographie sur sang total. En effet, le tracé par les paramètres r + k exprime la coagulabilité chronométrique équivalente du temps de coagulation, r exprimant plus particulièrement le temps de la thromboplastinoformation. Par l'indice du potentiel thrombodynamique représenté par le rapport $\frac{Emx}{k}$, est traduite la coagulabilité de structure.
(Les valeurs normales de cet indice se situent entre 5 et 10).

Au début d'un processus de consommation, l'hypocoagulabilité de structure caractérisée par une thrombopénie, une hypofibrinogénémie et un déficit en facteur XIII, se traduit par un indice du potentiel thrombodynamique (I.P.T.), inférieur à 5, voire inférieur à l'unité (et dans notre observation il était à 1,1), alors que la coagulabilité cinétique, en rapport avec l'activité thromboplastique circulante, est traduite par un paramètre"r" raccourci, normal ou très peu allongé.

Cette dissociation caractéristique d'un début de coagulopathie de consommation, permet d'éliminer une hypofibrinogénémie ou une thrombopénie relevant d'une autre pathogénie, le tracé objectiverait alors, non pas une dissociation, mais un allongement du paramètre "r" en rapport avec la réduction de l'amplitude maximale du tracé.

Si cette dissociation est nette au début du processus de consommation, plus ce dernier va évoluer, plus la coagulabilité chronométrique va être altérée, et donc plus "r" va s'allonger, lié à un épuisement progressif de l'activité thromboplastique, et moins cette dissociation deviendra évidente. C'est alors que les tests de "transfert" prennent toute leur valeur.

PRINCIPE DU TRANSFERT

Ces tests consistent à comparer le potentiel coagulant

du malade, celui d'un témoin et celui du mélange à parties égales de plasma du malade et de celui du témoin.

L'activité thromboplastique, qui ne peut plus se manifester dans le propre plasma du malade, du fait du déficit d'un certain nombre de facteurs des deux dernières étapes de la coagulation, s'extériorise dans le mélange plasma témoin-plasma malade, où le déficit de ce dernier se trouve partiellement corrigé par le plasma témoin. Ainsi à l'hypocoagulabilité cinétique du malade, correspondra une hyper coagulabilité cinétique du mélange.

Ce principe, nous l'avons appliqué à la thromboélastographie en réalisant des T.E.G. comparatifs sur plasma témoin et mélange de plasma témoin, et malade.

Au cours de l'évolution d'une coagulation intra-vasculaire disséminée, il existe très fréquemment des processus de défense de la part de l'organisme vis à vis de l'hypercoagulabilité.

Ainsi la consommation de certains facteurs, tels les plaquettes, le fibrinogène, le complexe prothrombinique et les facteurs V, VIII, XIII, en est un exemple. De plus, dans une coagulation intravasculaire disséminée aigue, parmi les activités réactionnelles, deux sont plus particulièrement évocatrices. Ce sont l'activité fibrinolytique et l'activité antithrombinique.

L'activité antithrombinique est liée à la présence dans le sang circulant, de produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine, et un taux supérieur à 25µg/ml est quelque soit la fibrinogénémie, la preuve directe d'un processus de défibrination.

De nombreuses méthodes sont utilisées pour le dosage de ces produits de dégradation de la fibrine dans le sérum. Bon nombre sont basées sur des principes immunologiques. Nous retiendrons, parmi ces méthodes :

- l'immunoélectrophorèse,
- l'inhibition de l'hémagglutination passive de globules rouges

tannés et sensibilisés par du fibrinogène : c'est le test de MERSKEY,

- l'agglutination de staphylocoques Newman D2 C ou test de HAWIGER et NIEWIAROWSKI.

Toutes ces méthodes ont leurs limites et si elles ont un grand intérêt diagnostic, elles ne sont nullement compatibles avec le caractère d'urgence de la réponse exigée.

Par contre, le test de gélification du plasma par l'alcool, par la rapidité avec laquelle il est susceptible d'apporter une réponse, et par sa simplicité, a sa place dans le bilan biologique d'une coagulation intravasculaire disséminée pour permettre le diagnostic différentiel avec les fibrinolyses primaires. La négativité de ce test n'est toutefois pas suffisante pour infirmer le diagnostic. L'inconstance de sa fidèlité est peut être expliquée par le fait que ce test n'est pas toujours effectué dans la demi-heure qui suit le prélèvement (Conard et collaborateurs(32).

Après les moyens de recherche des produits de dégradation de la fibrine, étudions comment l'activité antithrombinique est liée à la présence de ces produits. Ils inhibent les activités thrombiniques et thrombinomimétiques.

Donc ces produits de dégradation allongent le temps de thrombine et le temps de reptilase.

a) Le temps de thrombine qui explore la fibrinoformation est un test qualitatif fonction du taux de fibrinogène, et de la quantité d'inhibiteurs de la thrombine présents dans le plasma qu'ils soient physiologiques, pathologiques ou thérapeutiques.

b) Le temps de reptilase met en évidence une anomalie des deux premières phases de la fibrinoformation, tel un déficit en fibrinogène. Il permet également de faire le diagnostic différentiel entre un allongement du temps de thrombine dû à un anticoagulant

au deuxième stade, le temps de reptilase étant normal, et l'action antithrombinique des produits de dégradation de la fibrine, où le temps de reptilase est allongé. Un temps de reptilase allongé lorsque le substrat fibrinogène n'est pas déficitaire, est en faveur d'une coagulation intravasculaire disséminée.

L'allongement du temps de thrombine est corrigé par le sulfate de protamine, qui précipite les complexes solubles formés par les monomères de fibrine et les produits de dégradation du fibrinogène (soluble fibrin monomer complexes ou S.F.M.C.). Mais ces tests sont également influencés par la qualité et le taux du fibrinogène.

La comparaison des résultats de trois épreuves simples, à savoir le temps de thrombine diluée influencé par l'héparine, le temps de reptilase dilué, non influencé par l'héparine, et le temps de reptilase corrigé par la protamine, permet de rattacher un allongement du temps de thrombine diluée à un déficit en fibrinogène, à la présence d'héparine ou à celle de produits de dégradation de la fibrine selon le tableau suivant :

T.T.D.	T.R.D.	T.R.P.	
+	+	+	déficit en fibrinogène
+	0	0	présence d'héparine
+	+	0	présence de P.D.F.

Rappelons que le temps de thrombine diluée explore la fibrinoformation par le fait que l'apport direct de cet enzyme supprime les deux premières étapes de la coagulation.

L'autre activité réactionnelle au cours de l'évolution d'une coagulation intravasculaire disséminée est l'activité fibrinolytique.

En effet, les modalités du traitement d'une coagulation intravasculaire disséminée étant différentes selon le stade évolutif du processus pathogénique, il est très important de déterminer, au moyen de tests rapides, à quelle période du syndrome on se trouve, avant d'entreprendre une thérapeutique adéquate.

Ainsi aux épreuves précédentes, pour mettre en évidence une activité lytique réactionnelle et son intensité, il est nécessaire d'y ajouter une étude du temps de lyse du caillot d'euglobulines, que certains artifices techniques rendent plus adaptés à l'urgence. Nous pratiquons l'épreuve de Von Kaulla sensibilisée, d'après laquelle un temps de lyse supérieur à trente minutes, correspond à une absence de fibrinolyse clinique. Un temps inférieur à quinze minutes correspond à une fibrinolyse primaire ou secondaire de forte intensité.

Au cours de ce chapitre nous avons envisagé l'expression biologique des coagulations intravasculaires disséminées et nous retiendrons, pour en faire le diagnostic, les examens suivants :

- la numération plaquettaire,
- le dosage du fibrinogène,
- le dosage des cofacteurs du complexe prothrombinique,
- le T.E.G. sur sang total avec détermination de l'I.P.T.
- un test de transfert, en l'occurence un T.E.G., sur plasma témoin, et sur mélange témoin malade,
- le test de gélification du plasma par l'alcool,
- le temps de reptilase,
- et une mesure de l'activité lytique par une épreuve de Von Kaulla.

- BIOCHIMIE DES VENINS

- LEURS ACTIONS SUR LA COAGULABILITE SANGUINE

Ordre	Famille	Espèces		Habitat
		Nom scientifique	Nom commun	
Protéroglyphes	Hydrophidae	Enhydra schistosa		Asie, Océanie
		Hydrophis cyanocintus		Asie
		Laticauda semifasciata		Asie
		Laticauda colubrina		Océanie
	Elapidae	Acantophis antarcticus	Death adder	Australie
		Bungarus caeruleus	Bungare	Asie du Sud Est
		Dendroaspis viridis	Mamba vert	Afrique du Sud
		Haemacatus haemacatus	Sepedon	Afrique du Sud
		Micurus corallinus	Serpent corail	Amérique Centrale
		Naja naja	Cobra indien	Asie
		Naja tripudians	Serpents à lunettes	Asie Méridionale
		Naja bungarus	Cobra royal	Indé, Indochine
		Naja flava	Cobra du Cap	Afrique du Sud
		Naja haje	Aspic d'Egypte	Maroc, Bassin du Nil
		Naja nigricollis	Serpent cracheur	Sénégal, Gambie
		Pseudechis porphyriacus	Serpent noir	Australie
		Notechis scutatus	Serpent tigre	Australie
	Crotalidae	Agkistrodon piscivorus	Mocassin d'eau	Etangs de Floride
		Agkistrodon contortrix	Mocassin	Amérique du Nord
		Agkistrodon rhodostoma	Malayan pit viper	Asie
		Bothrops alternatus	Urutu	Amérique du Sud
		Bothrops jararaca	Jararaca	Amérique du Sud
		Bothrops lanceolatus	Crotale fer de lance	Amérique Tropicale
		Bothrops atrox		Amérique Centrale
		Crotalus adamenteus	Crotale	Amérique
		Crotalus terrificus		Amérique
		Crotalus viridis	Habu	Amérique
		Trimeresurus flavoviridis		Asie
		Trimeresurus okinawensis		Amérique

Ordre	Famille	Espèces		Habitat
		Nom scientifique	Nom commun	
Solénoglyphes	Viperidae	Bitis gabonica	Vipère rhinocéros ou vipère du Gabon	Afrique Tropicale
		Bitis arietans	Vipère heurtante	Afrique (Maroc)
		Cerastes cerastes	Vipère à cornes	Afrique
		Cerastes cornutus	Vipère des sables à cornes	Afrique
		Cerastes carinatus	Vipère des pyramides ou Efa	Egypte, Perse
		Cerastes vipera	Vipère d'Avicennes	Afrique
		Echis coloratus		Afrique
		Echis carinatus	Saw scaled viper	Afrique, Asie
		Vipera ammodytes	Vipère des sables	Europe, Asie
		Vipera aspis	Aspic	Europe
		Vipera berus	Peliade	Europe
		Vipera latasti		Europe, Afrique
		Vipera lebetina	Vipère du levant	Asie, Afrique
		Vipera russellii	Vipère daboïa	Asie
		Vipera ursinii		Europe, Asie
		Vipera xanthina palestinae		Europe, Asie
				Afrique

Liste de quelques espèces ophidiennes

A - BIOCHIMIE DES VENINS

Les venins de serpents sont des poisons complexes possédant des propriétés physiologiques et biologiques multiples. Cela est dû à la multiplicité de leurs constituants qui tous distincts agissent pour leur propre compte. Ils constituent un véritable arsenal de substances toxiques et enzymatiques très actives.

Depuis de nombreuses années, les biochimistes se sont efforcés d'isoler des venins de serpents, les substances responsables des phénomènes toxiques observés au cours de l'envenimation. Déjà en 1869, WEIR MITCHELL (99), étudiant les venins de crotale, isola la crotaline, mélange de composés protéiques azotés et toxiques. Plus tard, cet auteur, avec REICHERT (100) obtint une substance qu'il nomma "peptон venom", et trois globulines.

L'étude des principaux principes actifs toxiques ou enzymatiques commença vraiment il y a une quarantaine d'années. Seule l'action hématologique de ces principes sera envisagée dans ce chapître, laissant volontairement de côté l'activité neurotoxinique particulièrement bien étudiée par SLOTTA (139) et MOURA GONCALVES (101, 102,103), chez les crotalidae.

Nous avons dressé au début de notre exposé une liste de quelques espèces de serpents ayant une action hémotoxique coagulante.

En 1935, VON KLOBUSITZKY (154) essaya d'obtenir à partir du venin de Bothrops jararaca un extrait contenant les facteurs toxiques et coagulant du venin. La séparation des deux facteurs échoua.

Les venins étant des substances protéiques chargées électriquement et capables de se déplacer sous les effets d'un champ électrique, MOURA GONCALVES et POLSON en 1947 (102), analysent par électrophorèse les venins de Crotalus terrificus et de Bothrops jararaca.

Cette étude, reprise en 1950 par MOURA GONCALVES et VEIRA (103), mit même en relief des différences de composition dans les diagrammes de venins de Crotalus terrificus en fonction de leur provenance.

En 1952, la phosphodiestérase du venin de Crotalus adamenteus est purifiée par SINSHEIMER et KOERNER (138), celle de Crotalus terrificus en 1955 par PRIVAT de GARILHE et LASKOWSKI (118).

Une protéase et une coagulase sont isolées du venin de Bothrops jararaca par HOLTZ et RAUDONAT en 1956 (70).

HABERMAN et NEUMAN (62) par chromatographie séparent du venin de Crotalus terrificus, une coagulase, une phospholipase, une hyaluronidase et une phosphomono et diestérase. Cinq ans plus tard, HABERMAN sépare trois principes enzymatiques du venin de Bothrops jararaca : une thrombine, une estérase et une substance libérant la bradykinine.

MAENO et MITSUHASKI (94) isolent du venin de Trimeresurus flavoviridis cinq diestérases dont deux ribonucléases et une protéase. Les autres enzymes étant une 5' nucléotidase, une phosphomonoestérase et la L acide aminooxydase.

BOMAN et KALETTA (16, 17) étudiant le comportement enzymatique du venin de Crotalus adamenteus répertorient trois diestérases, une désoxyribonucléase, une lécithinase et la L aminoadite oxydase.

Pour ces auteurs, les activités phosphodiestérasique et désoxyribonucléique étant donné leur parallèlisme étroit, sembleraient dues à une seule enzyme.

Ce bref résumé de quelques travaux sur des venins de crotalidae, montre la complexité de leurs multiples propriétés biologiques. Ainsi, bien que les différents composants présents dans les venins, leur nature et leurs propriétés, voire leur mode d'action, soient connus,

la cause de la mort qu'ils entrainent chez l'animal et chez l'homme n'est pas aussi bien comprise.

Les actions pharmacologiques des venins pourraient être une image des actions des enzymes présents dans ce venin ou des substances produites par l'action de ces enzymes.

D'une manière générale, les venins du genre crotalidae montrent plusieurs activités enzymatiques.

Pour Crotalus atrox, par exemple, on a relevé la présence de :

- 5 nucléotidase
- nicotinamide adénime dinucléotidase
- adénime 5 triphosphatase
- desoxyribonucléase
- ribonucléase
- phosphodiestérase
- phospholipase A
- l'amino oxydase
- protéases
- et d'inhibiteur de la coagulation plasmatique.

Bien des venins ne contiennent pas d'inhibiteur de la coagulation mais beaucoup contiennent des enzymes capables d'intervenir sur la coagulabilité sanguine par le biais de facteur plasmatique comme la bradykinine. Les protéases des venins sont les enzymes responsables de la nécrose et de la décharge de bradykinine à partir des globulines sériques.

I - LE SYSTEME KININE

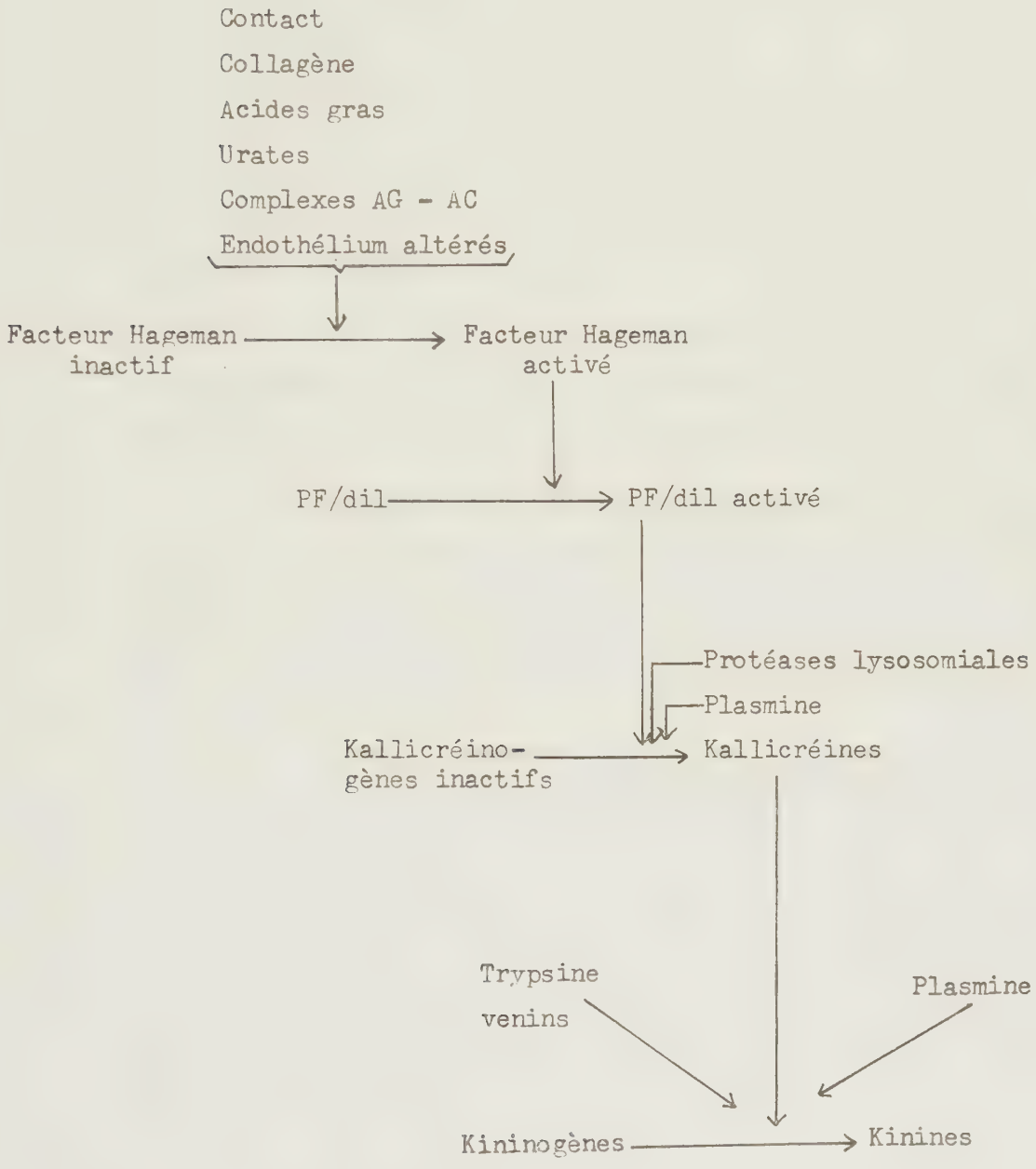
En 1949 un américain ROCHA e SILVA extrait d'un mélange de sang de chien et de venin de serpent, une substance hypotensive ayant une action stimulante sur la fibre lisse intestinale, plus lente à apparaître que celle de l'histamine et non inhibée par les antihistaminiques. A ce polypeptide ROCHA e SILVA donna le nom de bradykinine.

Les venins de Bothrops atrox, Bothrops jararaca et de Crotalus terrificus incubés en présence de plasma, libèrent la bradykinine que ROCHA e SILVA, en 1951 (130), puis HOLTZ et RAUDONNAT en 1956 (70) et HENRIQUES en 1960 (66), ont partiellement isolé du venin de Bothrops jararaca.

C'est un nonapeptide terminé à ses deux extrémités par une molécule d'arginine. Sa formation dans l'organisme met en jeu toute une cascade de réactions que rappelle, par bien des points, les réactions en chaine qui aboutissent à la formation de fibrine et donc à la coagulation du sang. Ainsi en remontant l'escalier des réactions, on trouve successivement :

- le kininogène précurseur immédiat de la kinine, alpha 2 globuline synthétisée par le foie et transformée en kinine sous l'action enzymatique de la kallicréine. Il existe, semble-t-il, plusieurs substances jouant le rôle de kininogène, et parallèlement, plusieurs kallicréines induisant la formation d'un type particulier de kinine, la kallicréine plasmatique, elle, fabriquant la bradykinine.

- les kallicréines existent elles-mêmes dans l'organisme sous une forme inactive, appelée kallicréinogène. Celui-ci peut être activé par le facteur PF/dil. Cet enzyme est représenté par l'abréviation de "permeabilityfactor/dilute", protéine augmentant la perméabilité capillaire dans le sérum de cobaye dilué.



LE SYSTEME KININES

Le facteur PF/dil dérive lui aussi d'un précurseur inactif, qui est activé par le facteur Hageman, et qui n'est autre que le facteur XII de la coagulation. Ainsi on retrouve à l'origine des kinines le facteur initial de la coagulation sanguine et l'on pourrait considérer que les circonstances qui font démarrer les processus de coagulation sont les mêmes que celles que déclenchent la formation de kinines.

Les venins contiennent aussi des enzymes capables de détruire la bradykinine (DEUTSCH et DINIZ (39). Mais tous les venins n'ont pas à la fois les deux propriétés de secrétion et de destruction de la bradykinine.

Par exemple, le venin d'Agkistrodon contortrix n'a pas d'enzyme capable de détruire la bradykinine alors que le venin de Crotalus atrox et Crotalus terrificus possède ces deux activités.

En général les venins qui ont une haute activité protéolytique et estérasique, sont plus actifs dans la secrétion et la destruction de la bradykinine, à l'exception du venin de Crotalus adamenteus, qui, ayant une activité protéolytique peu importante, possède une importante secrétion enzymatique de bradykinine.

Il est également intéressant de noter que les venins qui n'ont pas d'enzymes capables de secréter la bradykinine, n'en n'ont pas qui puissent la détruire (DEUTSCH et DINIZ (40).

Il est probable que toutes ces propriétés sont dues à un groupe d'enzymes, actif sur le plan estérolytique, qui ressemble à la trypsine mais n'est pas identique à elle, de la même façon que venin et trypsine ont des comportements différents par rapport aux inhibiteurs (DEUTSCH et DINIZ (40).

Les <u>principaux effets physiologiques</u> des kinines sont :

- la vasodilatation artériolaire, avec peut-être veino-constriction chez l'homme,

- la stase dans la microcirculation,
- l'hypotension variable toutefois selon l'interaction d'autres substances vasoactives, telles que les catécholamines,
- l'augmentation de la perméabilité capillaire entraînant l'oedème,
- la contraction des muscles lisses, la broncho-constriction paraissant peu importante chez l'homme,
- la douleur,
- et une diapédèse des polynucléaires.

En effet, il semble bien que les kinines aient une action directe sur la margination et la migration des leucocytes. D'autre part, les polynucléaires contiennent des enzymes capables de déclencher la libération de kinine, en présence du facteur Hageman et augmentent ainsi l'intensité du phénomène inflammatoire.

Tous ces effets physiopathologiques, à l'exception cependant de la douleur, ont été observés chez notre malade, la réaction oedémateuse, l'hypotention et l'afflux leucocytaire (42 000 globules blancs à la 30ème heure), ayant été particulièrement marqués.

Ces manifestations suggèrent quel peut être le rôle des kinines dans la production des phénomènes inflammatoires et des troubles de l'hémodynamique et partant, leur part de responsabilité dans le choc.

Il n'existe pas, pour les kinines, d'inhibiteur spécifique aussi actif et aussi puissant que le sont les antihistaminiques pour l'histamine.

Les glucoorticoïdes inhibent la formation des kinines en bloquant l'activation des kallicréinogènes, ce qui peut expliquer en partie leur activité anti-inflammatoire.

De même serait libérée de certains phospholipides la "slow reacting substance" décrite par FELDBERG et KELLAWAY. Cette substance contribuerait au développement des phénomènes vasculaires.

Le venin semble donc ainsi déployer des effets toxiques même indirectement.

II - PHOSPHOLIPASE A -

Sous l'action de ces composants du venin, des substances produites dans le plasma ont sur les hématies une action hémolysante. Cette lyse implique la formation de la lysolécithine qui est un lysophospholipide provenant des plasmaphospholipides par l'action de la phospholipase A, imposant alors l'attachement du lysophospholipide à l'hématie.

De fait, dans le sang traité in vitro à la phospholipase A de venin, l'attachement de la lysolécithine à l'hématie intervient, les hématies prenant une forme sphérocytaire et dans certains cas leur durée de vie est raccourcie (DE VRIES (41). Mais ceci n'est pas un mécanisme lytique puissant puisque la lysolécithine formée est liée en partie à l'albumine plasmatique qui protège l'hématie circulante.

On considère plutôt que l'hémolyse est due aux dommages traumatiques des hématies par des caillots et des filaments de fibrine.

Une haute activité phospholipasique est observée dans le venin d'Agkistrodon piscivorus, alors qu'elle est peu importante dans le venin de Crotalus horridus et de Crotalus atrox.

Pour BÜCHERL et BÜCKLEY (27) la transformation dans la cellule de la perméabilité apportée par la lysolécithine ou lysocéphaline formée par l'action de la phospholipase A du venin sur les membranes des cellules pourrait être la cause de la décharge d'histamine.

III - L.AMINO ACIDE OXYDASE

Parmi les oxydases, la L amino acide oxydase est la plus importante. Sa présence a été démontrée par SINGER (137) dans tous les venins colorés en jaune. Cette coloration est due à la flavine adénine dinucléotide.

Pour SLOTTA (139), l'enzyme est atoxique, mais il se pourrait qu'au cours de l'envenimation, il intervienne comme activateur des endopeptidases.

La L. amino oxydase serait responsable de la lyse de l'endothélium vasculaire des petits vaisseaux entraînant des hémorragies localisées cutanées aux points de morsures.

IV - NUCLEASES

L'activité désoxyribonucléasique du venin de Crotalus terrificus est plus importante que celle des venins du genre Bothrops et des autres crotales.

De plus les venins possèdent un enzyme capable de scinder les phosphoesters des acides nucléiques (BOMAN et KALETTA (16). En présence d'une quantité suffisante de phosphodiestérase purifiée du venin, il se produit une importante hydrolyse de l'acide désoxyribonucléique. La phosphodiestérase du venin peut hydrolyser à la fois l'acide ribo et désoxyribonucléique, le D.N.A. étant plus facilement hydrolysé que R.N.A.

Si le rôle des phosphoestérases n'est pas entièrement élucidé, les composés adenylés résultant de l'action des phosphoestérases sur les nucléotides et sur l'adénosine triphosphate seraient responsables, selon TRETHEWIE (146), des troubles du rythme cardiaque observés lors de l'envenimation.

V - LES FACTEURS DE DIFFUSION

Les venins contiennent tous un facteur de diffusion comparable à la hyaluronidase. Cet enzyme, non toxique par lui-même, qui dépolymérise l'acide hyaluronique du tissu conjonctif favorise la diffusion des éléments nocifs du venin. Ces effets sont neutralisés en partie par le sérun antivenin homologue et aussi parfois par un sérum hétérologue.

Jusqu'à présent, la hyaluronidase ophidienne n'a pas été obtenue à l'état pur.

D'après les études de BOQUET en 1958 (21), le venin d'Agkistrodon piscivorus aurait une faible activité hyaluronidasique.

Après cette rapide vue d'ensemble sur les facteurs toxiques et enzymatiques, étudions comment les venins peuvent agir sur le cours normal de la cogulation à un stade donné, ou même à différents stades, en provoquant soit une activation, soit une inhibition, soit encore ces deux effets antagonistes suivant la dose de venin employée.

B - LES DIFFERENTES MODIFICATIONS DE L'HEMOSTASE PHYSIOLOGIQUE INDUITES PAR LES VENINS -

Les venins de serpents sont des agents modificateurs de l'hémostase physiologique. En 1737, GEOFFROY et R. HUNAULD (55), observent que chez des animaux morts à la suite d'une envenimation par Vipera aspis, le sang demeurait fluide. Trente ans plus tard les venins étaient classés en deux groupes d'après leurs propriétés d'accélérer ou de retarder la coagulation.

Deux siècles séparent ce premier document scientifique de la classification de EAGLE qui, en 1937, sépare les venins ayant une action sur la coagulation, en deux groupes :

- ceux qui transforment la prothrombine en thrombine
- et ceux qui transforment directement la fibrinogène en fibrine.

De très nombreuses publications ont essayé d'éclairer le mode d'action des sécrétions venimeuses sur la crase sanguine, depuis l'observation faite en 1886 par MITCHELL (99) et ses collaborateurs. Ces auteurs montraient qu'un venin pouvait être coagulant ou anti-coagulant et qu'une des deux propriétés pouvait être masquée par l'autre.

En fait les venins de serpents et la diversité des résultats obtenus après leur injection sur l'animal sont, d'après HANUT (64) liés, du moins en partie, au fait que les serpents venimeux sont nombreux et que les venins ne sont pas des entités chimiques rigoureusement définies.

L'étude de la coagulation sanguine elle-même a fait des progrès remarquables grâce à l'utilisation des venins de serpents et des substances qui en sont dérivées. L'exemple le plus typique est celui du venin de la Vipère russelii, dont un extrait est utilisé aujourd'hui comme réactif permettant de faire la distinction entre deux facteurs de la coagulation, par ailleurs très voisins l'un de l'autre.

Lorsqu'un serpent envenine un être humain, ou lorsque cette envenimation est réalisée expérimentalement, les troubles de la coagulation peuvent être au premier plan de la scène clinique, qu'il s'agisse d'hémorragies ou de thromboses.

Mais ces deux expressions cliniques sont le fait de plusieurs facteurs :

- une altération du processus de la coagulation,
- une perturbation des fonctions plaquettaires et vasculaires,
- une complication issue des phénomènes secondaires telle la transformation des lécithines en lysolécithines agissant directement sur les globules rouges,
- la mise en circulation de polypeptides toxiques à partir des protéines plasmatiques.

Dans le chapître précédent, nous avons étudié comment parmi les enzymes des venins, les protéases déterminaient la production de kinine d'une façon directe. A été également mis en exergue le fait, qu'on retrouve à l'origine des kinines le facteur initial de la coagulation sanguine, et que l'on pouvait considérer que les circonstances qui déclenchent la formation de kinines sont les mêmes que celles qui font démarrer les processus de coagulation.

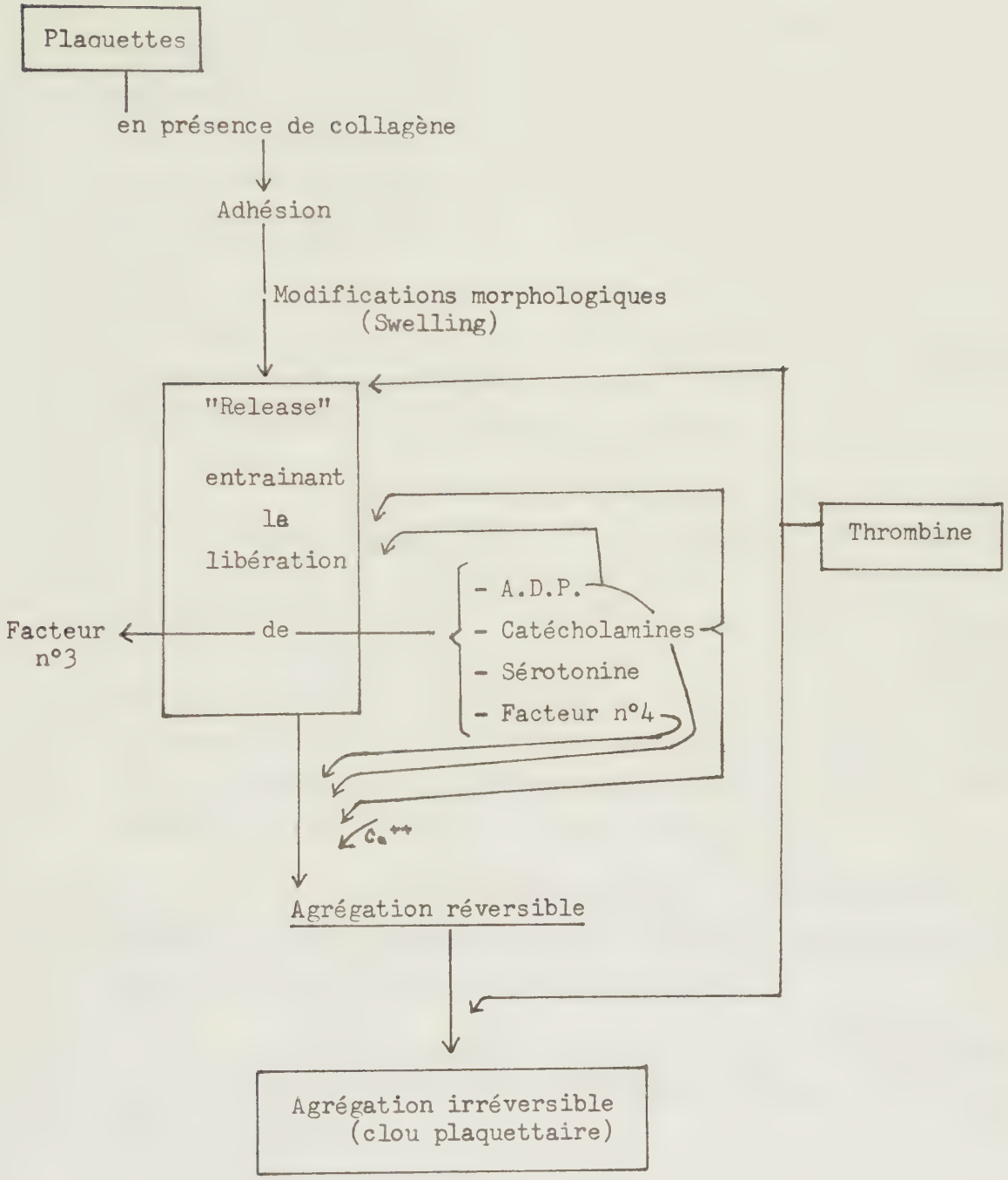
A été également étudiée l'activité phospholipasique. L'étude de l'hémostase physiologique nous a montré que les lipides sont nécessaires à la coagulation, et ceci, à plus d'une étape. Il ne semble pas toutefois que l'on puisse faire de relations très étroites entre l'activité phospholipasique et le pouvoir coagulant des venins, d'autant que l'activité phospholipasique est très variable selon les venins.

Cependant les acides gras libérés peuvent participer à l'activation du facteur XI dans la thromboplastinoformation endogène et à la formation de thromboplastine active, voire à la transformation du facteur Hageman inactif en facteur activé.

I - PERTURBATION DES FONCTIONS PLAQUETTAIRES ET VASCULAIRES

Nous avons vu dans le rappel de l'hémostase l'importance capitale de l'intervention plaquettaire dans les mécanismes fibrinogénérateurs. Selon une expression de Quick, ces éléments figurés représentent le "dénominateur commun" de tous les mécanismes de la fonction hémostatique.

L'intervention plaquettaire au temps pariétal peut être schématisée ainsi :


Plaquettes
en présence de collagène
Adhésion
Modifications morphologiques
(Swelling)
"Release"
entrainant
la
libération
de
Facteur
n°3
- A.D.P.
- Catécholamines
- Sérotonine
- Facteur n°4
Thrombine
Ca++
Agrégation réversible
Agrégation irréversible
(clou plaquettaire)

Toute lésion de l'endothélium, en créant une plage hydrophile, provoque l'adhésivité des thrombocytes et favorise leur agrégabilité, soit directement, soit par l'intermédiaire du facteur XII activé par le contact. Après adhésion et modifications morphologiques, les plaquettes entrent dans la phase "release" qui a un caractère explosif.

Les venins de serpents, par leurs endopeptidases, constituent des inducteurs puissants de ce stade de sécrétion active qui est entretenu par les catécholamines libérées au cours même de son déroulement, et par l'agression elle-même.

Est aussi rendu disponible, dans l'espace périplaquettaire, le facteur plaquettaire n° 3. Pour KANFER et JOSSO (80), la mise en évidence d'une activation de ce facteur, in vivo, par le test de génération de thrombine, peut refléter un processus de coagulation intra vasculaire disséminée et en être le seul témoin périphérique chez certains animaux. Ces auteurs ont montré que la coagulation intra vasculaire disséminée s'accompagne sinon d'une activation tout au moins d'une disponibilité accrue du facteur n°3 plaquettaire mesurable sur les plaquettes du sang circulant.

La thrombine constituant aussi un inducteur du stade de release, l'effet "thrombinominétique" des venins fait également qu'il joue un rôle dans l'intervention plaquettaire.

BOUNAMEAUX (24) a pu montrer in vitro que la thrombine sur les plaquettes entraîne une libération du facteur 3 et une agrégation irréversible.

In vivo cet état d'activation a été observé par HOROWITZ (72) après injection d'endotoxine au lapin.

Avec JOSSO (78) on peut supposer que l'activation du facteur 3 plaquettaire peut être le témoin d'une coagulation intra vasculaire disséminée, mais cette activation représente elle-même

un facteur possible de déclenchement ou d'extension des thromboses, d'autant que le rôle du facteur 3 est de permettre la poursuite du déroulement des mécanismes fibrinogénérateurs.

Pour VERSTRAETE et SOKAL (151, 140) serait un signe de coagulation intra vasculaire disséminée la découverte, au microscope, de plaquettes dites sériques, déformées par de nombreux pseudopodes.

L'agrégation qui suit le stade de release est facilitée outre par le facteur n°3 et les catécholamines, par le facteur plaquettaire n°4, capable de neutraliser l'héparine et libéré au cours du stade de secrétion.

Là encore l'effet thrombinominétique du venin entraîne une irréversibilité de l'agrégation.

Ainsi facteurs vasculaires et plaquettaires associés aux perturbations hémodynamiques constituent le point de départ très favorable au sludge érythocytaire, d'autant que va se manifester le rôle prépondérant des facteurs plasmatiques.

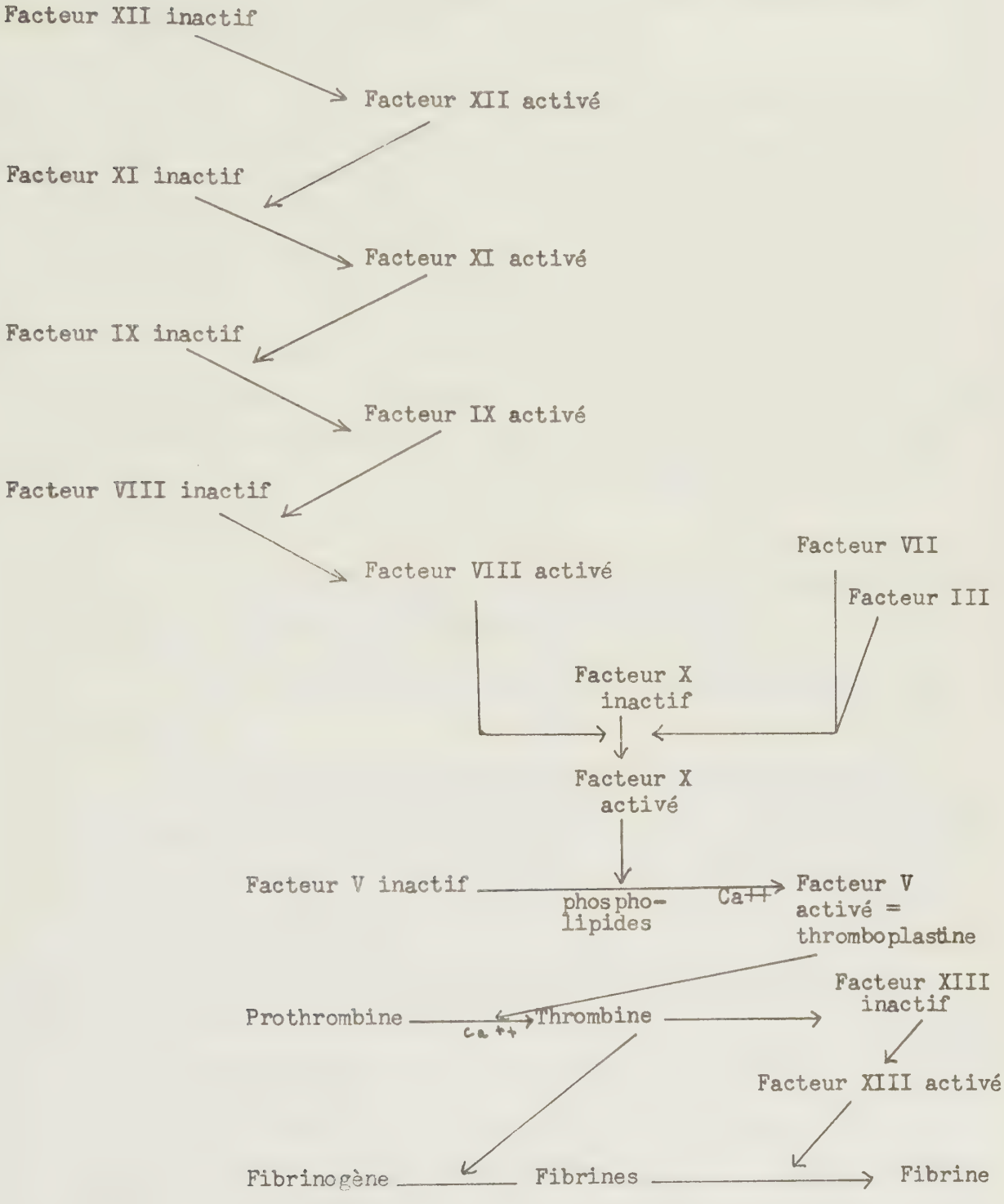
En effet, l'intervention plaquettaire pour ainsi importante qu'elle soit, ne constitue qu'un maillon des mécanismes fibrinogénérateurs qui vont se poursuivre par l'intervention des facteurs plasmatiques spécifiques de la coagulation.

II - ACTION SUR LES FACTEURS PLASMATIQUES

La majorité des études des actions des venins sur la coagulabilité sanguine sont faites à partir d'extraits secs provenant de plusieurs serpents appartenant à une même espèce, et les systèmes coagulants sont différents, que ce soit le sang humain, le sang de cheval, du lapin ou autre animal.

A ce premier problème d'interprétation, s'associe le fait que bon nombre d'auteurs parlent d'action coagulante, sans toujours préciser à quel stade agit le venin.

Reprenons le schéma de la coagulation :



Nous n'envisagerons que les études les plus récentes et les plus précises concernant, dans l'ordre des solénoglyphes, la famille des crotalidae.

L'action du venin d'Agkistrodon rhodostoma entraîne une incoagulabilité sanguine. Les sujets mordus présentent assez souvent des hémoptysies très importantes et de larges placards ecchymotiques sur les téguments. Cette propriété a été étudiée par CHAN chez le rat sur la thrombose artérielle expérimentale (29). Celle-ci est réduite de façon statistiquement significative.

Ce venin produit une complète défibrination en trois à quatre heures avec apparition d'un plasma incoagulable. SHARP (135) a obtenu des défibrinations complètes sur une statistique de onze malades, en l'injectant par voie intramusculaire ou en perfusion intraveineuse lente.

L'action fondamentale semble donc se situer au niveau de la transformation du fibrinogène en fibrine.

En 1963 REID et CHAN (128) soulevaient diverses hypothèses :

- le venin supprime la formation hépatique du fibrinogène,
- l'action protéolytique du venin détruit directement le fibrinogène,
- le venin active le plasminogène, qui libère de la plasmine et détruit le fibrinogène,
- le venin a une action thrombine-like qui libère des produits de dégradation du fibrinogène inhibant la formation de la fibrine,
- il existe peut-être une association de ces mécanismes.

Deux ans plus tard, CHAN, RIZZA et HENDERSSON (30) montrent que le venin d'Agkistrodon est capable de transformer le fibrinogène en fibrine directement en l'absence d'autres facteurs de la coagulation.

C'était dès lors démontrer que ce venin induit une consommation de fibrinogène plasmatique qui entraîne une afibrinogénémie.

A partir de ce précurseur, en effet, s'effectue la génération de fibrine, par protéolyse de celui-ci, entraînant la formation de polymères intermédiaires, qui lorsqu'ils atteignent une concentration suffisante entraînent la constitution d'une structure fibrillaire.

Ainsi les protéases du venin constituent-elles, rien que par cette action, un important facteur thrombogène.

La fibrine inactive la thrombine par adsorption. Elle représente l'antithrombine I. Mais les antithrombines physiologiques sont incapables de supprimer cette action coagulante aux doses auxquelles elles inhibent la thrombine.

De nombreuses publications font état de défibrination entraînée par les venins de serpents, et en particulier de l'espèce Agkistrodon, et révélée par un syndrome hémorragique (REID, CHAN et Collaborateurs, 126, 127, 128, 129).

Ce syndrome pour lequel on peut évoquer aussi bien la fibrinolyse qu'une consommation paraît plus être un processus lié à l'activation des différentes séquences de l'agrégation plaquettaire et de la coagulation, s'accompagnant ou non d'une activation de l'activité lytique systémique.

La fibrinolyse observée par ces auteurs est la conséquence des syndromes de consommation observés dans les déséquilibres coagulolytiques thrombogènes.

En effet, les venins exacerbent le déroulement des mécanismes fibrinogénérateurs. Ceux-ci induisent une hypercoagulabilité généralisée entraînant l'utilisation des différents facteurs consommables de la coagulation : fibrinogène, prothrombine, accélérine, facteur antihémopholique B et facteur Stuart, pour lesquels,

dans la mesure où leur synthèse contrebalance leur utilisation, ne sera pas notée ipso-facto, une diminution.

La génération disséminée de fibrine, induite par ce déséquilibre, qui se dépose dans l'ensemble des lumières vasculaires qui, sollicitées par ce substrat, libèrent des kinases, premier chaînon de la mise en route réactionnelle des mécanismes fibrinolytiques. Il s'ensuit une génération de plasmine, par consommation du plasminogène circulant.

Parmi les activateurs du plasminogène, précurseur inactif, il y a outre les lysokinases, le facteur Hageman qui amorce déjà également le processus plasmatique de la coagulation et de la fonction lytique.

La plasmine lyse alors la fibrine et les protéines circulantes parmi lesquelles les facteurs protéiques de la coagulation, tels les facteurs V, VIII, XIII et en particulier le fibrinogène. La fibrinolyse et la fibrinogénolyse libèrent alors des produits de dégradation.

Si la réaction fibrinolytique est suffisamment intense, elle peut entraîner, après un certain délai, la libération des lumières vasculaires thrombosées, de telle sorte qu'un humain ou un animal envenimé peut survivre malgré l'incapacité du sang à coaguler, même pour une durée prolongée.

Par contre elle est souvent insuffisante, cette insuffisance pouvant être relative devant un excès des phénomènes de consommation ou induite par erreur thérapeutique comme l'utilisation d'inhibiteurs de l'activation du plasminogène tel l'acide epsilon amino caproïque.

REID, CHAN et THEAN (128) rapportent le cas de vingt neufs malades, personnes mordues par Agkistrodon rhodostoma. Pour ces auteurs le trouble de la coagulation rendant le sang incoagulable paraît lié à une défibrination intra vasculaire pouvant persister

jusqu'à trois semaines sans aucune répercussion clinique. Les perfusions de fibrinogène et l'administration d'acide epsilon amino caproïque ont été decevantes. La sérothérapie avait corrigé le trouble de la coagulation.

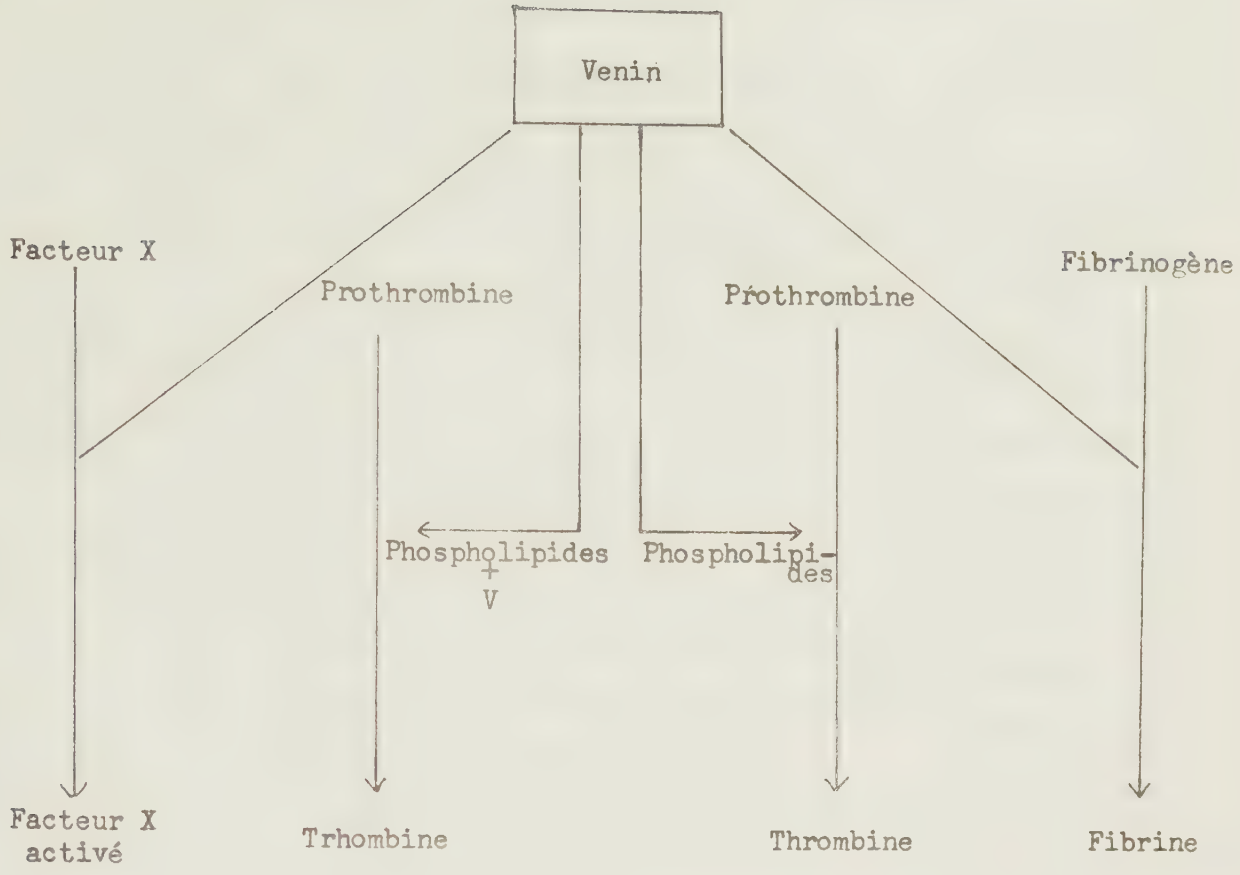
MOROZ et de VRIES (41)ont fait la preuve que la fibrinolyse associée représente une réaction de l'animal à la coagulation intra vasculaire. Ces auteurs ont pu montrer par histochimie intracapillaire et en microscopie électronique l'existence des dépôts de fibrine, caractéristique par sa striation. Ils les ont observés dans les glomérules de rein de lapins et dans les alvéoles pulmonaires.

De plus, ils ont confirmé l'observation de REGOECZI (125) qui avait démontré plus fréquemment l'existence de dépôts de fibrine lorsque le venin est administré combiné à l'acide epsilon amino caproïque. Cette étude faite chez le lapin (JERUSHALMY (77) n'a pas été confirmée chez le chien (ESNOUF (47).

Cette action sur la transformation du fibrinogène en fibrine est une des quatre actions que différencient DENSON (37) et MAC FARLANE (92) pour tous les serpents de la famille des crotalidae.

En effet, pour ces auteurs les venins d'Agkistrodon, de Bothrops et de Crotalus possèdent la même action sur la coagulabilité sanguine, les différences entre ces venins se situant à quatre principaux stades de la coagulation.

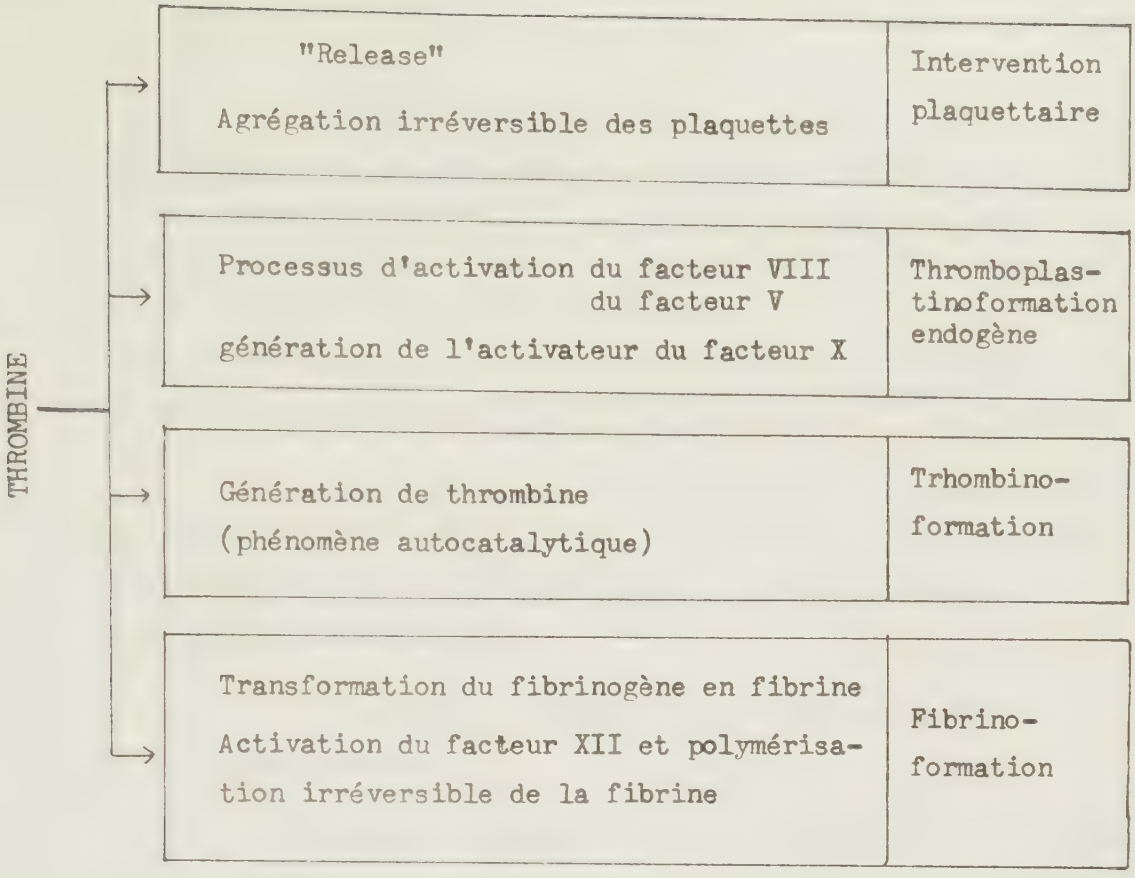
Les quatre types d'actions des venins sur la coagulabilité peuvent être schématisés ainsi :



Ce sont :

- l'activation du facteur X.
- la transformation de la prothrombine en thrombine en présence de facteur V. Pour DENSON (37) ce sont des activateurs incomplets de la prothrombine.
- cette même transformation sans addition de facteur V, le venin contenant alors des activateurs complets de la prothrombine.
- une action thrombinomimétique en transformant le fibrinogène en fibrine.

A propos de cette action, rappelons le rôle joué par la thrombine dans l'hémostase :



Mais chaque espèce n'a pas une action exclusive et les venins sont connus pour avoir simultanément deux types d'actions, voire plus (NAHAS (105).

Le tableau suivant donne quelques exemples d'action de différents venins sur l'activation du facteur X et l'activité thrombine.

VENIN	Activateur du facteur X	Activateur de la prothrombine	Activité thrombine
B. atrox	+++	0	+
B. jararaca	+ +	0	+ +
A. rhodostoma	+	0	+ + +
C. terrificus	0	0	+ + + +

Hormis le fait que tous ces venins ne possèdent pas d'activateur de la prothrombine, on constate que le venin de Bothrops atrox est un puissant activateur de facteur X (NAHAS (105) et a peu d'activité thrombine, Agkistrodon ayant les caractéristiques inverses, Bothrops jararaca possède ces deux actions en proportions égales, alors que Crotalus terrificus ne possède qu'un composant ayant une activité semblable à celle de la thrombine.

Ces deux formes d'activité pourraient être dues à la présence en différentes proportions de deux enzymes distincts où à la présence d'un seul enzyme ayant un point d'impact sur le facteur X et le fibrinogène.

DENSON (37) a obtenu deux composants distincts du venin de Bothrops jararaca.

L'effet coagulant des différents venins sur le plasma humain additionné de fibrinogène est plus important si le venin possède ces deux activités que s'il ne possède que l'activité thrombine, la présence seule d'activateur du facteur X n'étant pas suffisante à produire un effet coagulant.

Donc les venins pour induire un effet coagulant ont deux points d'impact : le facteur X et la fibrinoformation, sur lesquels d'ailleurs la thrombine a une activité.

Par contre, certains venins, en général du genre Elapidae, sont des activateurs incomplets de la prothrombine car le temps de coagulation en l'absence de facteur V est plus long que le temps de coagulation d'un plasma normal, d'autres étant des activateurs complets où la présence de facteur V n'est pas indispensable.

Les antivenins peuvent être utilisés pour la mise en évidence de l'interaction du venin et des autres facteurs. Cela a été démontré pour la première fois par MAC FARLANE en 1961 pour le venin de Vipère russellii.

L'action coagulante d'un mélange de venin et d'antivenin d'Agkistrodon rhodostoma et de différents cofacteurs, selon leurs instants d'adjonction, est résumée dans le tableau suivant où sont notés l'addition des différents composants, aux différents instants, et le temps d'incubation.

1er stade 2 minutes	2e stade 2 minutes	3e stade 1 minute	4e stade 1 minute	5e stade Temps de coagulation d'un plasma déficient en facteur X
Venin + facteur X + Ca	antivenin	Phospholipides	Facteur V	17
Venin + facteur V + Ca	antivenin	Phospholipides	Facteur X	106
Venin + phospholipides + Ca	antivenin	Facteur X	Facteur V	110
Venin + antivenin + Ca	facteur X	Phospholipides	Facteur V	362

Quand un venin est préincubé avec le facteur X et du calcium, qu'on y ajoute l'antivenin dans un deuxième temps et les autres facteurs pendant une période d'incubation plus courte, un temps de coagulation rapide est obtenu en ajoutant du plasma dans le dernier stade.

Les autres combinaisons où le facteur X est ajoute après incubation de venin et d'antivenin, montrent un temps de coagulation plus long. Cela suggère qu'un complexe est formé entre le facteur X et le venin, et que l'activité résultante n'est pas inhibée par l'antivenin.

Pour NAHAS, DENSON et MAC FARLANE (105) les venins de Bothrops atrox, Bothrops jararaca et Agkistrodon rhodostoma, ont une activité semblable à celle de la thrombine et peuvent aussi produire un activateur puissant de la prothrombine à partir du facteur X, de phospholipides et de facteur V.

Les antivenins sont habituellement actifs contre les venins d'autres espèces, mais du même genre. Les antivenins préparés contre la plupart des venins ne neutralisent pas toujours tous les composants du venin. Les principes actifs sont des antigènes distincts, mais il existe aussi certaines réactions croisées (NAHAS). L'antivenin d'Agkistrodon rhodostoma neutralise l'activité thrombine, mais est sans action sur l'activation du facteur X.

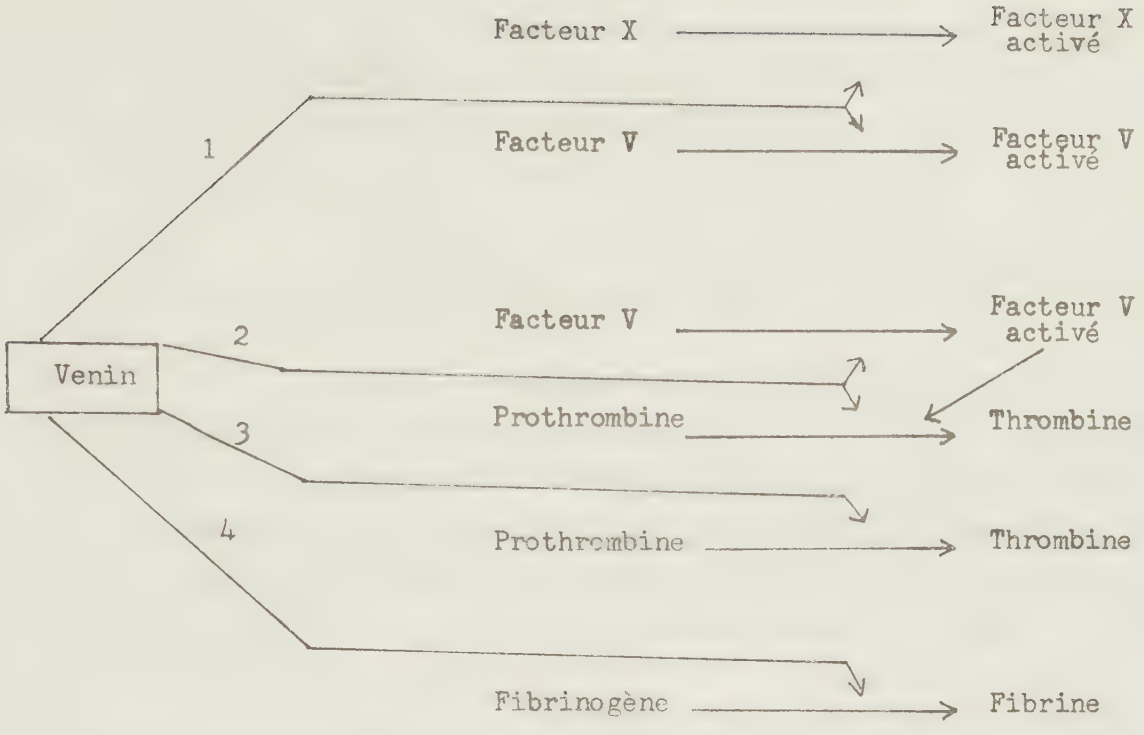
Une préparation de venin de Bothrops jararaca comme agent hémostatique connue sous le nom de Reptilase a été étudiée avec des résultats variables. Une application thérapeutique récente s'ajoute ainsi au paradoxe du traitement anticoagulant de la thrombose par une fraction coagulante (BELL (8), SHARP (135).

La propriété des venins de serpents d'accélérer la coagulation du plasma et d'activer certains facteurs de coagulation, a été également bien étudiée par ANDERSSON (2).

Pour cet auteur, les conclusions des études sur l'action coagulante des venins de serpents sont exprimées en terme qualitatifs et basées sur une évidence indirecte, à savoir que les préparations des facteurs coagulants sont purifiées et par conséquent libres de toute interaction. Il est impossible de pouvoir donner une image correcte de la cinétique de la coagulation du plasma stimulée par le venin.

Il n'y a aucun travail connu qui compare quantitativement les actions coagulantes. Cela est d'autant plus compréhensible que les propriétés enzymatiques varient avec les venins.

ANDERSSON (2) donne, résumé dans le schéma suivant, le mécanisme possible de l'activation, par les venins, des facteurs de la coagulation.



Ce schéma diffère peu de celui de NAHAS (105). Les quatre types d'action sont retrouvés. Mais si pour NAHAS, DENSON et MAC FARLANE le venin peut former un activateur de la prothrombine en présence de facteur X, de phospholipides et de facteur V, pour ANDERSSON (2) le venin active le facteur X, le facteur V et transforme la prothrombine en thrombine en l'absence de phospholipides.

Pour cet auteur, il semble que dans le plasma, le facteur X est activé par un activateur exogène ou endogène, n'ayant pas d'autre fonction que celle d'activer ce facteur.

Pour BOUNAMEAUX (24) il est possible que la fraction coagulante du venin de Bothrops atrox active le facteur V et détruise le facteur VII.

JANSKY (75) localise l'action coagulante du venin de

Bothrops au niveau de la transformation du fibrinogène en fibrine. Cet auteur montre que le venin de Bothrops induit la polymérisation des monomères de fibrine plus rapidement que ne le ferait la thrombine, lorsque le temps d'incubation est court.

Par contre, si l'incubation est plus longue, le venin ne libère plus de fibrine, celle-ci étant lysée dès son apparition.

Ainsi le caillot formé par le venin de Bothrops, même en présence de facteur stabilisant la fibrine, reste soluble dans l'urée. C'est donc que la troisième étape de la fibrinoformation n'entraîne pas de polymérisation irréversible. Puisque cette étape se réalise normalement en présence de thrombine, c'est que la fraction coagulante du venin de Bothrops n'est pas identique à une thrombine.

Cette fraction coagulante ne s'adsorbe pas sur le caillot de fibrine comme le fait la thrombine.

VON KLOBUSITZKY (155, 156) a étudié les acides N terminaux des fibrines formées par la fraction coagulante du venin de Bothrops. La séquence terminale de ces fibrines diffère de celle formée par la thrombine.

Au terme de cette étude, il apparaît donc bien difficile d'attribuer à tel venin une activité précise sur les différentes étapes de la coagulabilité.

Nous pouvons dire que trois étapes au moins de la cascade de réactions sont accélérées par les venins :

- celle de l'activation du facteur X
- celle de la transformation de la prothrombine en thrombine
- celle de la transformation du fibrinogène en fibrine.

Quant à l'activation du facteur V, l'imprécision demeure.

Vu le rôle important joué par la thrombine dans l'hémostase physiologique, il semble bien que l'activité thrombine like ou thrombinomimétique qu'on lui attribue ne résulte que d'une exagération de production de celle-ci, résultant de la consommation de la prothrombine par la présence dans le sang circulant de facteurs susceptibles de mettre en route les mécanismes fibrino-générateurs à un stade variable de leur déroulement.

Le "primum novens" des déséquilibres coagulolytiques thrombogènes que peuvent induire les venins de serpents est, outre les perturbations vasculaires, sanguines et hémodynamiques consécutives à l'envenimation, l'exacerbation du mode d'activation des facteurs qui amorcent les processus normaux, que seule une héparinothérapie bien conduite peut inhiber.

Lorsque STAHNKE (142) écrivait en 1957 "la nécrose, non la mort, est le problème médical majeur des morsures de serpents aux Etats Unis", il semble bien que la nécrose était la conséquence d'un sludge erythrocytaire et d'agrégats cellulaires favorisés par d'importantes réactions vasomotrices traduisant un effet certain de ces venins sur l'hémostase.

On rapprochera de cette constatation clinique, la phrase que VIDAL cite dans sa publication : "la vipère lébétine ne laisse après elle que des morts et des amputés à la racine du membre".

VIDAL, a propos des complications secondaires des morsures de serpents au Maroc (152), note que la symptomatologie clinique est faite d'un oedème douloureux, avec trainée rouge ou violacée le long des veines superficielles. L'extension du processus évoque une intrication complexe de phénomènes de capillarite, de phlébite et d'artérite. Cet auteur devant cette symptomatologie a entrepris systématiquement une héparinothérapie et il rapporte même une amélioration clinique évidente d'une gangrène avec cette thérapeutique.

Pour cet auteur, il semble que l'action du venin porte surtout sur l'endothélium vasculaire, créant un milieu favorable à la thrombose et que l'action directe sur la coagulation sanguine échappe aux investigations courantes de laboratoires. Faute d'équipement suffisant, il n'a pu pratiquer de thromboélastogramme, ni de numération plaquettaire. Toutefois le taux de prothrombine de ses observations est en permanence diminué.

La conclusion que l'on peut tirer de ces observations et des résultats remarquables observés après une héparinothérapie "à l'aveugle", est que l'origine de la symptomatologie est un déséquilibre thrombogène entrant vraisemblablement dans le cadre des syndromes de consommation, que l'héparinothérapie permet de faire régresser.

Au terme de l'étude des actions des venins de serpents sur la coagulabilité sanguine, la pathologie de l'envenimation paraît être dominée par trois systèmes enzymatiques interdépendants, avec au moins trois paramètres en cause : un médiateur chimique : les kinines, et deux enzymes : la thrombine et la plasmine.

L'hypercoagulabilité et le phénomène de coagulation

intravasculaire demeurent les évènements fondamentaux de cette agression, leur traitement doit constituer un élément essentiel de la thérapeutique générale.

Cet aspect thérapeutique est un des fondements de l'envenimation expérimentale que nous avons entrepris et que nous rapportons dans le chapître suivant.

E X P E R I M E N T A T I O N

Les crotalidae constituent "une véritable menace pour les humains" écrivait KLAUBER en 1956 (82). Les plus dangereux sont Crotalus adamenteus et Crotalus atrox, Agkistrodon, très répandus dans l'Est de l'Asie et d'importation relativement récente aux Etats Unis (Minton). La toxicité des venins dépend de plusieurs facteurs : des conditions saisonnières, de la taille et de l'origine du spécimen, selon que l'animal est en captivité ou libre, et de la fréquence des prélèvements du venin.

La toxicité du venin est variable selon l'animal employé pour l'expérimentation. La dose capable de tuer les animaux d'espèces différentes n'est pas strictement proportionnelle au poids de ces animaux qui témoignent ainsi d'une plus ou moins grande sensibilité spécifique au poison (BOQUET (19). Il faut six fois plus de venin de Crotalus atrox par unité de poids pour tuer un rat qu'il en est nécessaire pour tuer un cobaye ou un lapin (BILLING). Le pigeon n'est pas habituellement très sensible aux venins de serpents (GHOSH) (57). La souris blanche qui est fréquemment utilisée pour tester la toxicité des venins est remarquablement résistante au venin (MINTON, GITHENS et WOLFF). Elle est douze fois plus résistante que le pigeon.

La toxicité du venin peut être modifiée par certains facteurs. Une solution de venin d'Agkistrodon piscivorus exposée à une irradiation de rayon X de 18,375 rad, perd 80 % de son activité chez la souris. La phospholipase A de ce venin, sous l'effet de cette même irradiation, perd 95 % de son activité (FLOWERS (50).

D'après BÜCHERL et BÜCKLEY (27), si on administre chez le lapin une dose d'héparine de 10 à 100 mg par voie veineuse directe, aussitôt après une envenimation par vipère Russelii on étale les effets toxiques du venin, mais on ne prévient pas la mort.

Parmi les venins de crotalidae, il semble que ce soit celui de Crotalus viridis (celui de notre observation) et de Crotalus adamenteus qui soient les plus toxiques (GITHENS et WOLFF). La toxicité

du venin de Crotalus atrox diffère peu de celle d'Agkistrodon piscivorus.

Le venin de Crotalus adamenteus semble le plus dangereux des venins ; cela est dû à la grande quantité de venin délivrée lors de la morsure.

La morsure de Crotalus atrox, dont le venin est moins toxique, est souvent fatale car la quantité de venin injectée est particulièrement importante.

ENVENIMATION EXPERIMENTALE

Après avoir fait le diagnostic biologique d'une C.I.D. apparue après morsure de serpent, nous avons entrepris une expérimentation simple. Nous la rapportons ici selon le plan schématique suivant :

- le matériel avec les animaux et le venin,
- les méthodes d'études,
- les résultats expérimentaux.

Après ces trois chapitres, nous tenterons de tirer quelques conclusions de cette étude;

LE MATERIEL

a) Les animaux

Nous avons utilisé des animaux d'emploi courant en laboratoire. L'expérimentation a été réalisée sur des souris blanches, rats, cobayes et lapins.

b) Le venin

L'étude portant sur les souris blanches a été faite lors d'une exposition herpétologique qui s'est tenue à DIJON, les souris étant spontanément mordue par quelques espèces d'ophidiens.

Pour tous les autres animaux, nous avons disposé de venin deshydraté de Bothrops atrox provenant du serpentarium des laboratoires Pentapharm de BALE.

Des concentrations différentes de la solution ont été faites.

c) L'héparine

Le but de ce travail était en réalité de deux ordres :

montrer qu'il existe bien un syndrome de consommation et par la même que l'héparinothérapie, curative, voire "préventive", protégeait ces animaux, comme TRETHEWIE l'a montré pour quelques serpents de la famille des Elapidae. Nous avons utilisé l'héparinate de sodium et de calcium des laboratoires Choay.

LES METHODES D'ETUDES

Pour leur expression clinique, et surtout biologique, les méthodes d'études ont été différentes pour chaque groupe d'animaux.

1/ Pour les souris

Seule l'observation visuelle fut prise en compte, c'est à dire le temps en minute séparant l'instant de la morsure de celui de la mort.

Plusieurs souris indemnes de toute thérapeutique ont été soumises à la morsure. Les autres furent soumises à la morsure après avoir reçu 1/10 ml d'héparinate de sodium (500u) par la veine caudale.

Toutes les souris furent mordues en une même soirée, ce qui permettait d'éliminer l'éventuel facteur de périodicité physiologique que la souris paraitrait présenter. En effet, BECKER et GLENN (7), ayant injecté à sept lots de souris une même dose de venin à différentes heures de la journée ont remarqué que la mortalité était plus élevée dans le groupe recevant l'injection à seize heures. Ces auteurs ont également noté que la mortalité ne différait pas avec le sexe.

2/ Pour les rats

L'étude fut limitée à trois animaux. La solution de venin sous un volume de 5 ml contenait 500 mg de venin. Cette concentration est le tiers de la concentration naturelle puisque 1 ml de venin contient environ 300 mg de venin sec.

Les rats reçurent par voie intramusculaire 2/10 de millilitre de solution, soit 20 mg dans la masse musculaire d'une des pattes postérieures.

Deux des trois animaux reçurent avant l'injection de venin, deux dixièmes de ml d'héparine par voie veineuse, soit 1000u.

3/ Pour les cobayes

Ces animaux, beaucoup plus doux, furent séparés en deux lots :

- un lot reçu par voie veineuse 0,2 ml de la solution de venin à la même concentration que ci-dessus, soit 20 mg,
- le deuxième lot reçut également la même dose de venin par voie veineuse, mais aussi, un peu avant, par voie identique, 0,1 ml ou 0,2 ml d'héparine, soit 500u ou 1000u.

Pour ces animaux, seule une étude thromboélastographique fut réalisée, les prélèvements étant faits par ponction du sinus ophtalmique, sinon par ponction intra-cardiaque.

Des thrombodynamogrammes ont été effectués avant l'injection de venin, ou après injection d'héparine, ou après injection d'héparine et de venin, à des temps variant entre 10 et 60 minutes.

4/ Pour les lapins

Un lot ne reçu que du venin, un autre de l'héparine, un troisième à la fois du venin et de l'héparine.

Pour cette expérimentation, 500 mg de venin de même origine était dilués dans 4 ml de sérum physiologique.

Le bilan biologique était plus important. En effet, nous avons pu pratiquer des bilans comprenant : une numération plaquettaire, une fibrinogénémie, un dosage des cofacteurs, un thromboélastogramme sur sang total, sur plasma et sur mélange plasma témoin-plasma malade.

Les principes de ces explorations seront décrites plus en détail dans le chapitre des résultats intéressant ces animaux.

RESULTATS

Si chez la souris, le rat et le cobaye, ces résultats n'aprorteront que peu de commentaires, l'expérimentation chez le lapin nous en permettra plus, par le fait d'une exploration biologique plus importante.

1 / Les souris

Le tableau suivant résume notre simple expérimentation chez cet animal.

Les numéros indiquent l'ordre selon lequel les souris ont été soumises à la morsure.

	Serpents	Souris non "héparinée"	Souris "héparinée"
CROTALIDAE	TRIMERESURUS POPEORUM	1) mort en 15 sec.	Morsure non réalisée
		2) mort en 20 sec.	Le serpent ne porte pas de troisième attaque.
	CROTALUS VIRIDIS-VIRIDIS	3) 60ème sec.: paralysie pattes arrières. 2ème min. : paralysie complète 4 mn 15 sec. : mouvements convulsifs 4mm 40 sec. : mort	4) 3mm 45 sec. Paralysie 7ème mn. : Mouvements convulsifs 7mm 55 sec. Emission d'urines 8ème mn. Mort
	CROTALUS VIRIDIS-HELLERI	6) mort en 6 mn	5) 14ème mn. convulsions généralisées relâchement sphincters 15mn . Mort
VIPERIDAE	VIPERE AMNODYTES	7) mort en 6mn 30 sec.	morsure non réalisée
	VIPERA RUSSELLII	9) mort en 2mn 10 sec.	8) Gasp à la 6ème mn. mort à la 8ème mn.
	VIPERE DES PYRAMIDES	morsure non réalisée	10)hyptonie brusque à la 7ème mn. gasp à 9 mn. 30 sec. mort à la 10ème mn.

Ainsi nous avons observé qu'aucune des dix souris soumises à la morsure n'a survécu plus de 6 minutes 30 secondes. La mort paraît due à un effet paralysant du venin. Depuis KELLAWAY et HOLDEN, ont sait que le venin de Crotalidae est un poison neurotoxique peu puissant. Par contre beaucoup plus importante est leur action hémotoxique. HOUSSAY, dès 1922 (73), avait noté que ces venins déterminent une accélération transitoire de la vitesse de la coagulation sanguine. Cette action ne peut être niée.

En effet, pour les quatre souris qui ont reçu de l'héparine par voie veineuse avant la morsure, celle-ci entraina une évolution moins rapidement mortelle.

La vérification de quelques uns de ces animaux ne nous a pas permis de tirer des conclusions particulières. En effet outre des hématomes aux points de morsure, les dégats provoqués par les crochets chez ces petits animaux n'ont pu permettre de faire la part de l'héparine dans les lésions hémorragiques que l'on observait.

Toutefois, ces quelques résultats paraissant remarquables, nous ont incité à continuer cette étude chez le rat selon le protocole rapporté plus haut.

2/ Les rats

Chez ces animaux, l'expérimentation n'a pas été très démonstrative. En effet, un des deux rats ayant reçu venin et héparine mourut plus tôt que celui qui n'avait reçu que du venin (peut être à cause de l'héparine), alors que le second paraissait bien portant à la sixième heure..., le témoin étant mort à la douzième minute après l'injection du venin.

Notons cependant qu'un T.E.G. a pu être réalisé sur un des rats avant une quelconque injection et montrait les paramètres suivants :

- a = 3
  R = 3
  am = 63,5

Plusieurs raisons expliquent ces échecs :

- ces animaux nous ont posés des problèmes de capture sans risques, et enconséquence une certaine appréhension pour réaliser des injections intraveineuses.
- l'injection strictement intraveineuse n'était pas de réalisation facile,
- lors de l'injection de venin, le brusque retrait de la patte d'un des animaux rendit tout à fait indéterminable la quantité de venin reçue.

3/ Les cobayes

Avec le cobaye fut commencée une étude purement thromboélastographique sur sang total. Nous la rapportons telle que dans le tableau suivant. Les prélèvements ont été faits par ponction du sinus ophtalmique à l'aide d'une micropipette et recueillis sur 25 microlitres de citrate.

Six prélèvements ont été faits chez les cobayes n° 1, 2, 3, 4, 5, 6, avant une quelconque injection pour déterminer des paramètres témoins. Les résultats sont les suivants :

- Chez les cobayes n° 2, 3, 6, les prélèvements ont coagulé,
-

Cobayes n°	r	k	am
1	5,5	4,5	55
4	4,5	2	63
5	6	5	58

Les valeurs additives et r et k correspondant au temps de coagulation, sont comprises entre 6,5 et 11, ce qui équivaut environ à un temps de coagulation de 4 à 5 minutes.

Trois cobayes reçurent le venin par voie intraveineuse. Les tracés thromboélastographiques réalisés dix ou vingt minutes après l'injection montrent les paramètres suivants

Cobayes n°	10 mn après venin	20 mn après venin
1	prélèvement coagulé	r = 3 k = 1,5 a = 61
4	r = 2,5 k = 1,5 a = 64	prélèvement non fait
5	prélèvement coagulé	r = 3 k = 1,5 a = 57

Toutes les valeurs r et k sont diminuées par rapport à celles des témoins, alors que paradoxalement les valeurs de am sont discrètement augmentées.

Le raccourcissement est en rapport soit avec une hyperactivité thromboplastique, soit avec une hyperactivité des antithrombines, soit avec une association des deux.

Les cobayes n° 10, 11, 12 ont reçu venin et héparine. Le doute persiste sur l'injection strictement intraveineuse d'héparine pour le cobaye n° 12.

Les prélèvements ont été faits 20, 30, 40 ou 60 minutes après les injections.

Les résultats sont les suivants

Cobaye n°	20 mn après héparine et venin	30 mn après héparine et venin	40 mn après héparine et venin	60 mn après héparine et venin
10	r = 18,5 k = 15 a = 47,5	prélèvement non fait	r = 33 a = 14	r = illimité
11		r = 12,5 k = 12 a = 56	prélèvements coagulés	
12	r = 4,5 k = 2 a = 70	prélèvement coagulé	r = 20 k = 19 a = 45	prélèvement non fait

Nous ferons les commentaires suivants.

Sur le plan clinique :

Les cobayes envenimés sont tous morts en moins de 180 minutes, dont le cobaye n° 5 en 50 minutes d'hémorragies naso-buccales importantes.

Cette évolution nous apparut bien longue par rapport à celle des autres animaux. Cela peut s'expliquer par une diminution de la toxicité du venin, qui depuis l'expérience précédente était resté quelques semaines seulement à + 4°C, température insuffisamment basse pour une parfaite conservation du venin.

Il faut cependant noter que les animaux envenimés et "héparinés" étaient encore vivants plus de six heures après l'injection, le cobaye n° 11 paraissant même en excellente forme plus de vingt quatre heures après.

Sur le plan biologique :

Les constantes longitudinales sont allongées par rapport à celles des témoins (sauf pour le tracé du cobaye n° 12 vingt minutes après l'injection où les valeurs sont subnormales). On remarque également que les valeurs de am sont paradoxalement diminuées par rapport à celles des animaux envenimés.

Ainsi à l'hypercoagulabilité chrométrique observée, s'associe une hypercoagulabilité structurale réalisant une hypercoagulabilité mixte que l'héparine réduit.

Cet état d'hypercoagulabilité mixte peut représenter la première période d'une forme aigue de coagulation intravasculaire disséminée.

Mais le bilan biologique forcément réduit, ne nous a pas permis de poser précisément ce diagnostic.

Nous avons alors entrepris le même protocole expérimental chez le lapin, un des animaux dont la coagulation se rapproche le plus de celle de l'homme, et chez qui le bilan biologique pourrait être plus important.

ETUDE CHEZ LE LAPIN DE LA COAGULATION INTRA VASCULAIRE DISSEMINEE INDUITE PAR LE VENIN DE BOTHROPS ATROX -

1°/ METHODE D'EXPERIMENTATION ET TECHNIQUE DES DOSAGES

- Le venin

De même origine que pour l'étude précédente, 500 mg de venin sec ont été reconstitué avec 4 ml de sérum physiologique soit 125 mg/ml.

- Les lapins

Leur poids variait entre 1,800 kg et 2,100 kg.

- L'héparinate de sodium

Héparine des laboratoires Choay - flacon multidose de 5 ml, contenant 25 000 unités.

- L'innoculation du venin

L'envenimation est faite par voie veineuse par une veine de l'oreille. L'héparine est injectée par la même voie dans l'autre oreille.

- L'étude de la coagulation

Les prélèvements ont été réalisés soit par ponction veineuse jugulaire, soit par ponction intracardiaque en cas d'échec de la voie jugulaire, ou si l'état clinique de l'animal devenait inquiétant.

Pour les conditions de prélèvements, nous avons, par cette voie, éliminé le facteur de stase veineuse que l'on réalise souvent avec un garrot et qui se traduit sur le thromboélastogramme par les variations des trois constantes r, k et am, avec une diminution de r et k et une augmentation de am.

La ponction jugulaire est souvent facile. Parfois elle fut laborieuse et il est évident qu'en "cherchant la veine" la lumière de l'aiguille est enrichie en thromboplastine exogène, entrainant une hypercoagulabilité.

Les différents paramètres que nous avons mesurés sont les suivants :

- plaquettes, fibrinogène, temps de Quick, taux de prothrombine, proconvertine, proaccélérine complétés par une étude thromboélastographique sur sang total, sur plasma, avec test de transfert témoin-malade.

NUMERATION DES PLAQUETTES

Le sang est prélevé dans une pipette à numération de globules rouges. L'anticoagulant utilisé est l'E.D.T.A. dipotassique à une concentration de 4 mM (réactif plaxan). Après homogénéisation du mélange, on laisse reposer 5 minutes, on agit, et le mélange est mis en cellule de Thomas. Après sédimentation, les plaquettes sont numérées dans la cellule entière. Le nombre des plaquettes par mm3 correspond à la numération faite dans la cellule multipliée par 100 pour la dilution et multipliée par 10 pour le volume de la cellule.

MICRODOSAGE RAPIDE DU FIBRINOGENE

. Principe : En présence d'un excès de thrombine, le temps de coagu-

lation d'un plasma, dilué dans des proportions adéquates est directement fonction du taux de fibrinogène plasmatique. Le réactif "fibriprest" des laboratoires Stago est constitué par une thrombine titrée. Il contient en outre un inhibiteur spécifique de l'héparine permettant d'effectuer le dosage chez des sujets sous héparinothérapie.

. Le prélèvement est fait sur citrate trisodique liquide à 3,80 %.

. A l'aide d'un appareil à lecture automatique, de type fibromètre, on note le temps de coagulation qui correspond à un taux de fibrinogène que l'on détermine à l'aide d'un tableau.

TEMPS DE QUICK

Le temps de Quick explore la thrombino et la fibrinoformation.

Si on ajoute à un plasma décalcifié, du calcium et un excès de thromboplastine tissulaire, on mesure l'activité des réactions enzymatiques de ces deux étapes de la coagulation. Le temps de Quick explore donc les facteurs du complexe prothrombinique (facteurs II, V, VII, X), l'antithrombine immédiate et le fibrinogène. Le réactif utilisé est une thromboplastine calcique commercialisée sous le nom de Simplastine (laboratoire Précibio), le temps de Quick étant déterminé par une méthode automatisée.

Taux de prothrombine, proconvertine, proaccélérine.

Le principe de ces dosages est le même pour tous, et consiste à mesurer le temps de coagulation d'un système où tous les facteurs sont constants, apportés par l'hémoréactif, à l'exception de celui que l'on veut doser, apporté successivement par les plasma d'un témoin puis du malade. Le temps obtenu avec le plasma témoin représentant 100 % du facteur considéré est comparé avec celui du malade.

Les prélèvements sont réalisés sur du citrate trisodique à 9 %. Les réactifs utilisés sont les hémoréactifs des laboratoires Stago.

THROMBOELASTOGRAPHIE

Un appareil imaginé par HARTERT en 1948 enregistre automatiquement les résultats du déroulement in vitro de la coagulation. Il se compose schématiquement d'une cuve oscillant autour d'un axe, où est placé l'échantillon de sang ou de plasma à étudier, et d'un cylindre baignant librement dans cette cuve et solidaire d'un dispositif enregistreur de mouvements. Le cylindre n'est mobilisé qu'au moment où se forme la fibrine et les sollicitations qu'il reçoit de la cuve deviennent maximales quand le caillot a acquis sa complète structuration.

Deux types de constantes mesurées en millimètres peuvent être définies :

- des constantes longitudinales correspondant à l'aspect chronométrique de la coagulation,
- des constantes transversales correspondant à l'aspect dynamique ou structural de la coagulation.

2°/ CONDUITE DE L'EXPERIMENTATION

Dans un premier temps nous avons réalisé la mesure des différents paramètres chez trois témoins (lapins n° 1, 2, 3).

Ensuite nous avons réalisé l'envenimation expérimentale de six lapins. Ce lot comprend les trois lapins témoins du premier temps de l'expérimentation. Pour la compréhension du résultat, ces six lapins ont reçu les numéros 4, 5, 6, 7, 8, 9. Nous n'avons pas cherché à déterminer la dose minima mortelle de venin qui représente la plus petite quantité de ce poison à l'état sec, capable de tuer les animaux d'épreuve dans des conditions parfaitement définies.

Les doses minimales mortelles de quelques venins, exprimées en milligrammes par kg de poids vif pour le lapin, éprouvé par la voie veineuse, précisées par différents expérimentateurs sont les suivantes:

- Crotalus terrificus 0,25 - 0,5 mg/kg
- Crotalus adamenteus 0,25 mg/kg
- Bothrops atrox 0,01 - 0,02 mg/kg

Nous avons recherché s'il existait des différences biologiques très significatives selon différentes doses. Puis, en nous référant à une dose totale standard de 0,025 mg de venin, soit environ 0,0125 mg/kg, obtenue par dilutions successives et injectée par voie veineuse, et à une dose également totale standard de 200 u d'héparine, soit environ 100 u/kg, nous avons observé si cette thérapeutique pouvait différer l'issue fatale, et parallèlement apporter une amélioration des paramètres biologiques cités ci-dessus.

Neuf lapins ont été utilisés. Ils portent les numéros 10 à 18. Les résultats sont rapportés sous forme de tableaux. A noter que dans les différents tableaux des cases non remplies, correspondent à des prélèvements qui n'ont pas été réalisés, ou dans lesquels était apparu un coagulum.

TABLEAU I

Il résume les valeurs des différents paramètres mésurés chez trois lapins témoins. Les résultats concernant la fibrinogénémie, la numération des plaquettes et le temps de Quick concordent avec ceux rapportés dans le "Biological Handbooks" par différents auteurs (12).

Lapins n°		1	2	3
Plaquettes		354 000	644 000	526 000
Fibrinogène (g)		2,90	2,60	3,50
Temps de Quick		13/13	13/13	13/13
T. Prothrombine		100 %	100 %	100 %
T.E.G. sur sang total	r	13,5	9,5	
	k	11	8	
	r + k	24,5	17,5	
	a	47	54	
	R	8	14,6	
T.E.G. sur plasma	r	24	19,5	
	k	11	14	
	r + k	35	33,5	
	a	51	47	

TABLEAU I

TABLEAU II

La dose de venin injectée aux lapins n°4, 5, 6 et 7 a été rapidement mortelle. Une dose totale de 10 mg et 5 mg entraina la mort en trois minutes environ.

Pour des doses respectivement 5 et 10 fois moins importantes, la survie n'a pas été deux fois plus longue, les lapins n° 6 et 7 mourant entre 5 minutes 30 secondes et 6 minutes 30 secondes.

Pour une dose totale de 0,01 mg, soit pour des lapins de 2 kg environ, une dose de 0,005 mg/kg, la mort survient après plus

Lapins n°		4	5	6	7	8	9
Dose de venin		10 mg	5 mg	2 mg	0,5 mg	0,01mg	0,01mg
Prélèvements à la xème mn.		3e mn	3e mn	6e mn	6e mn	10e mn	30e mn
Plaquettes		21 000	12 000	20 000	54 000	22 000	32 000
Fibrinogène		0	0	0	0		
Temps de Quick		> 60	> 60		> 60		
T.Prothrombine		0 %	0 %		0 %		
Proconvertine		51s/28s	60s/28s		51s/28s		
Proaccélérine		26s/17s	26s/17s		21s/17s		
TEG mélange Plasma-témoin Plasma-malade	r			0	0		
	k			13,5	8,5		
	a			27,8	33,5		

TABLEAU II

Lapins n°	10	11	11	12	12	12	13	13	14	15	16	17	17	18	18
Prélèvements faits à la	14e mn	7e mn	37e mn	16e mn	30e mn	60e mn	20e mn	40e mn	7e mn	5e mn	10e mn	30e mn	60e mn	30e mn	60e mn
Plaquette	341000	54000	360000		324000	250000	220000	200000	232000	45000	142000	270000	396000	326000	300000
Fibrinogène						0g	2 g				1,53g	0,38g	0,55g		0
Temps de Quick						> 60 s	13,5 s				17,5 s	17,5 s	16,5 s		> 60 s
Taux Prothrombine		Coagulé				0	84%				39%	39%	43%		0
Proconvertine						20/28	19/28				40/28	47/28	49/28		54/28
Proaccélérine						26/17	21/17				20/17	21/17	21/17		24/17
T.E.G. sur sang total r						Illimité	19				8,5				
T.E.G. sur sang total k		Illimité		Coagulé				Coagulé	Coagulé			Coagulé	Coagulé		
T.E.G. sur sang total a							10				10,5				
T.E.G. Plasma r				5		Illimité	12	10,5	18		23	8,5	12,5		Illimité
T.E.G. Plasma k														Coagulé	
T.E.G. Plasma a				8,5			4	12	4		2,5	3	4		
T.E.G. Mélange plasma-témoin r				3		2	11	4	23,5		14,5	3,5	3		2
T.E.G. Mélange plasma-témoin k		Coagulé		2,5		3	18,5	3,5	125,5			3,5	6		8
T.E.G. Mélange plasma-témoin r+k				5,5		5	29,5	7,5	149			7	9		10
T.E.G. Mélange plasma-malade a				54		53,5	56,5	54,5	22		16,5	51	43		43

TABLEAU III

de 90 minutes.

La mort survient dans un tableau de paralysie plus ou moins générale, avec ptosis des paupières, oeil fixé en position centrale, tachypnée précédent de peu l'arrêt respiratoire et cardiaque. De plus les lapins n° 4 et 6 ont présenté des hémorragies des muqueuses, et un saignement du point de ponction.

Les prélèvements pour les lapins n° 4, 5, 6, 7 ont été réalisés lorsque l'état clinique devenait inquiétant et toujours avant l'arrêt respiratoire. Pour les lapins n° 8 et 9, ils ont été réalisés respectivement à la 10e et 30e minute. En dehors de la numération plaquettaire pour ces deux animaux, tous les prélèvements faits sur citrate, et malgré une ponction franche, ont rapidement coagulé.

La numération plaquettaire a constamment été très inférieure à la valeur moyenne des témoins. Cette baisse très nette est moins importante pour le lapin n° 8 pour lequel le prélèvement a été fait à la 10e minute après une injection de venin peu importante, voire non mortelle.

La fibrinogénémie des lapins n° 4, 5, 6, 7 est nulle. Pour ces mêmes lapins l'allongement du temps de Quick est particulièrement important. Un allongement du temps de Quick est significatif d'un déficit du complexe prothrombinique pouvant porter sur un ou plusieurs facteurs qui le constituent. Le dosage analytique confirme un déficit en facteur V et un déficit du complexe facteurs VII et X, le dosage analytique de la convertine n'étant pas sélectif.

Les tracés correspondants, sur sang total et sur plasma sont tous illimités : il n'y a pas de coagulation.

Deux tests de transfert ont pu être réalisés. Ces tracés nous montrent que l'activité thromboplastique qui ne pouvait plus se réaliser dans le plasma du lapin envenimé par suite du déficit des facteurs de coagulation, s'extériorise dans le mélange plasma

témoin-plasma envenimé, sous la forme d'une hypercoagulabilité cinétique du mélange. Les thromboélastogrammes du lapin témoin sont représentés sur la planche n° 1 (page 99).

Cette hypercoagulabilité cinétique du mélange est représentée par un segment inexistant, mesuré par la constante r qui est nulle, et par la constante k qui exprime la durée de l'élaboration et l'évolution du caillot en fonction de la thrombine formée (planche n°2, page 100).

De plus ces tracés permettent de déterminer un aspect dynamique du caillot mesuré par la constante a qui ne pouvait l'être sur le tracé sur sang total.

Sur toutes ces données, on peut porter le diagnostic de syndrome de consommation. Nous n'avons pas réalisé de test mettant en évidence les produits de dégradation.

Dans la troisième étape de notre étude, nous avons soumis les lapins à une héparinothérapie, comportant 200 u d'héparine de sodium par voie veineuse.

Pour cette étude nous avons choisi une dose totale standard de venin de 0,025 mg. Trois lapins ont reçu cette dose, ils sont morts tous les trois en moins de 8 minutes. Nous n'avons pas fait de prélèvements pour éliminer un facteur supplémentaire d'agression. Les lapins qui ont reçu parallèlement à cette dose de venin 200u d'héparine ont dépassé, tous, sauf deux, ce cap de 8 minutes, parfois très largement (plus de 90 minutes), voire même plus de 24 heures pour les lapins n° 11 et 12, où l'agression du prélèvement a été volontairement limitée (planches n°3 et 4, pages 102 et 103).

Les résultats sont consignés dans le tableau suivant.

TABLEAU III

Il met en évidence d'abord le fait que de nombreux prélèvements ont présenté, malgré l'héparinothérapie, un coagulum excluant donc toutes mesures.

1) SANG TOTAL

r = 9,5

k = 8

a = 54

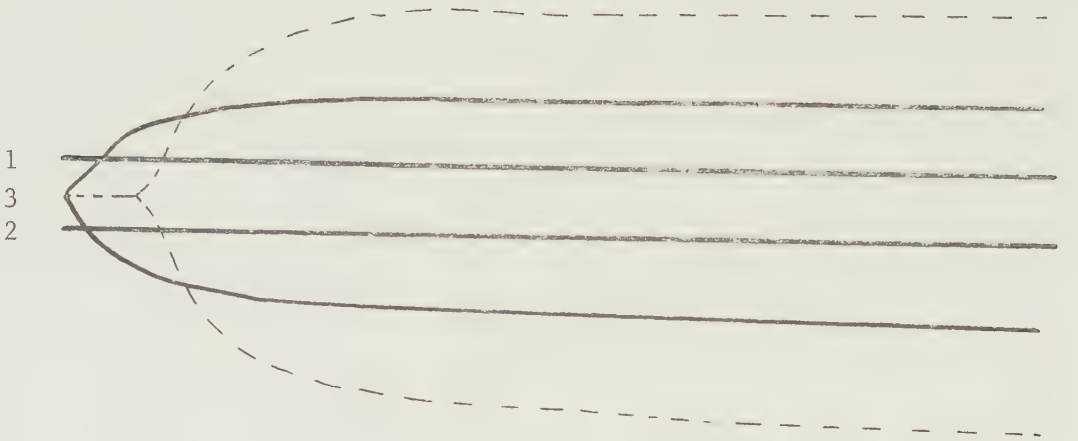
2) PLASMA

r = 19,5

k = 14

a = 47

LAPIN TEMOIN (valeurs moyennes)



1) SANG TOTAL
illimité

2) PLASMA
illimité

3) MELANGE TEMOIN MALADE
k = 13,5
a = 27,8

En pointillé T.E.G. sang total témoin

LAPIN N° 6

Ce fait pourrait s'expliquer par une neutralisation très rapide de l'héparine par des inhibiteurs ou par une concentration insuffisante de son cofacteur indispensable qui est une lipoprotéine sérique.

Mais il semble bien que la dose totale de 200 u d'héparine soit trop insuffisante pour lutter contre l'hypercoagulabilité.

Chez le lapin n° 10, seule une numération de plaquettes, qui est d'ailleurs normale, a pu être réalisée à la 14e minute. Deux numérations plaquettaires ont été faites chez le lapin n° 11 à 30 minutes d'intervalle. La baisse très importante notée à la 7e minute était pratiquement corrigée trente minutes plus tard. Pour le lapin n° 12, les deux numérations ne montrent pas de diminution particulièrement nette. Le restedu bilan biologique pour ces trois animaux et particulièrement celui du lapin n° 12, fait à la 60e minute, est en faveur d'une consommation avec tracé d'hypocagulabilité chronométrique due au déficit des facteurs consommables et protéolysés par les facteurs plasminiques, le test de transfert révélant l'hypercoagulabilité potentielle. Le bilan du lapin n° 13 montre une consommation moins importante, mais réelle, pour des doses de venin et d'héparine identiques. En effet, les différents facteurs sont moins déprimés et l'hypercoagulabilité du test de transfert est moins marquée, bien que 20 minutes plus tard elle soit beaucoup plus accusée. (Planches 3, 4, 5).

La protection héparinique, si elle nous parut plus qu'évidente sur le plan clinique, nous le parut moins sur le plan biologique d'après ces quelques résultats de laboratoire.

Le lapin n° 14 reçut l'héparine deux minutes 20 secondes après le venin. L'évolution devint toutefois irréversible, la mort survenant à la 8e minute comme pour les témoins non héparinés.

1) SANG TOTAL
illimité

2) PLASMA
r = 5
a = 8,5

3) MELANGE TEMOIN MALADE
r = 3
k = 2,5
a = 54

En pointillé T.E.G. sang total témoin

LAPIN n° 12 (16e minute)

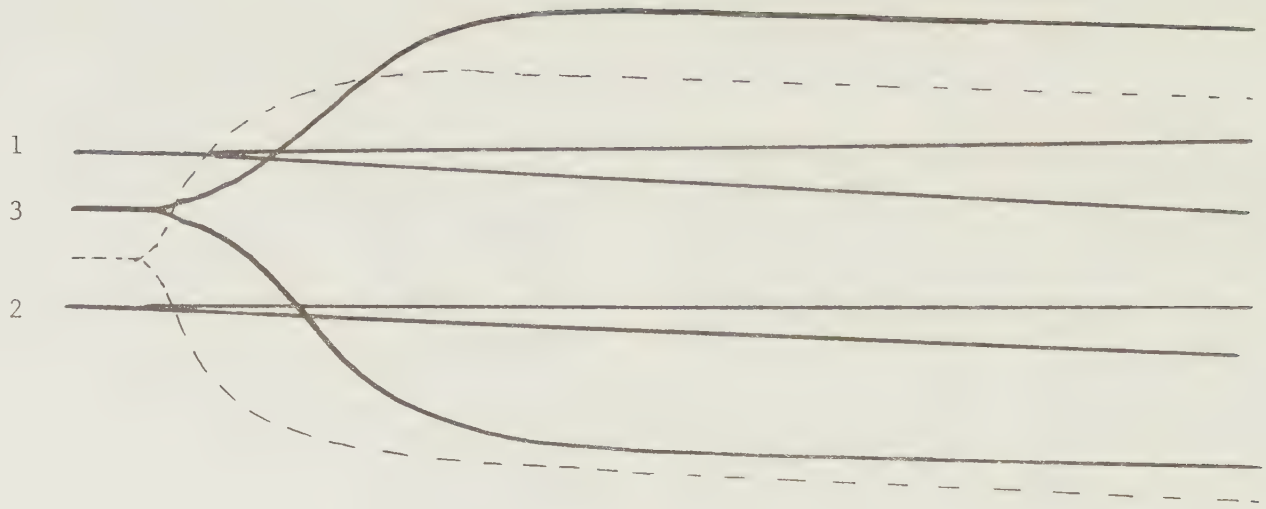
1) SANG TOTAL
illimité

2) PLASMA
illimité

3) MELANGE TEMOIN MALADE
r = 2
k = 3
a = 53,5

En pointillé T.E.G. sang total témoin

LAPIN N° 12 (60e minute)



1) SANG TOTAL

r = 19

a = 10

2) PLASMA

r = 12

a = 4

3) MELANGE TEMOIN MALADE

r = 11

k = 18,5

a = 56,5

En pointillé T.E.G. sang total témoin

LAPIN N° 13

Le lapin n° 15 était un lapin albinos. Nous lui avons injecté le venin et nous avons décidé d'attendre une nette altération de l'état clinique pour pratiquer l'injection d'héparine. Celle-ci apparut vers la 5e minute, instant auquel nous avons injecté l'héparine. Aucun signe objectif d'amélioration n'a été noté et la mort survint quelques secondes plus tard. Tous les prélèvements coagulèrent, voire dans la seringue au cours même de la ponction. Nous n'avions jusqu'alors jamais observé une telle hypercoagulabilité. La numération plaquettaire était à 45 000.

Le lapin n° 16 reçut simultanément venin et héparine. Cet animal, également albinos, 10 minutes après les injections, montra des signes certains d'atteinte toxique : paralysie du train postérieur, ptosis des paupières, hémorragies nasales. Nous avons alors réalisé les divers prélèvements. Les résultats sont en faveur d'un syndrome de consommation. Nous avons éliminé le phénotype "albinos" pour la suite de notre expérimentation.

La biologie du lapin n° 17 montre une correction des différents facteurs de la coagulation sous héparinothérapie. Ce ralentissement thérapeutique de la consommation, avec une dose faible d'héparine est assez démonstratif. Pour le lapin n° 18, le bilan biologique confirme une fois encore la consommation des différents facteurs de la coagulation. Ce lapin était encore vivant 48 heures après l'envenimation.

En conclusion de cette première partie de l'étude expérimentale chez le lapin, nous avons constaté plusieurs ordres de fait :

- Cliniquement, si une dose de venin, même très faible, entraîne une évolution irréversible, la protection des animaux par l'héparine a constamment entraîné une survie.

- Les différents examens biologiques ont confirmé le déséquilibre coagulolytique général traduit par l'hypercoagulabilité. Les mécanismes fibrinogénérateurs ont une tendance plus grande que dans les conditions normales à se déclencher et à s'entretenir.

- L'accélération de la cinétique de la coagulation entraîne un appauvrissement du potentiel de coagulation.

- La variété de l'expression biologique du syndrome de consommation dépend du caractère évolutif de celui-ci.

- Nous n'avons pas réalisé de tests pour rechercher la fibrinolyse réactionnelle. Les différents tests biologiques pratiqués permettent de différencier un syndrome fibrinolytique secondaire à une consommation, d'un syndrome fibrinolytique primitif.

En effet, dans cette dernière éventualité, on ne retrouve pas, en particulier, de thrombopénie, d'hypocoagulabilité masquant une hypercoagulabilité potentielle, des monomères solubles de fibrine dans le plasma, alors que les tests de Merskey, de Von Kaulla et ceux explorant l'activité fibrinolytique par l'intermédiaire de substrats synthétiques sont positifs comme dans le cas de fibrinolyse réactionnelle.

Sur le plan de l'héparinothérapie, la dose de 100 u/kg environ d'héparine n'était pas suffisante pour empêcher la mort. Elle était juste suffisante pour entraîner une survie de quelques heures, qui nous a permis de réaliser des prélèvements à différents temps.

Aussi dans la seconde partie de l'envenimation expérimentale, nous avons voulu prouver qu'avec des doses suffisantes d'héparine, cette évolution fatale pouvait être évitée.

DEUXIEME PARTIE DE L'EXPERIMENTATION

Pour des lapins de même poids moyen (entre 1800 g et 2100 g), du venin de même origine, l'héparinothérapie a comporté :

- de l'héparinate de sodium à la dose de 250 u/kg par voie veineuse, soit deux fois et demie la dose de la série précédente,

- et de l'héparinate de calcium par voie sous-cutanée à la dose de 1000 u/kg.

Pour obtenir chez le lapin une hypocoagulabilité thérapeutique, il faut une dose d'anticoagulant trois fois supérieure à la dose nécessaire chez l'homme.

Seule l'évolution clinique nous a essentiellement préoccupé.

Huit lapins reçurent chacun 1 mg de venin par voie veineuse, soit 0,5 mg/kg de venin, c'est à dire une dose léthale à 100 %. Deux lapins reçurent une dose de venin de 1 mg/kg.

Ces dix lapins reçurent chacun :

- par voie veineuse : 250 u/kg d'héparinate de sodium,
- et par voie sous-cutanée : 1000 u/kg d'héparinate de calcium au moment de l'envenimation.

Huit lapins survécurent à cette agression toxique et étaient en parfaite santé après plus d'une semaine. Ils n'ont jamais présenté d'hémorragies.

Deux animaux sont morts du fait de la ponction cardiaque qui n'avait pas été franche et qui a entraîné un important hémomédiastin traumatique. Chez un autre, cette ponction fut parfaitement bien tolérée.

La preuve était faite indiscutablement ; un traitement héparinique suffisant empêchait la mort des animaux.

Des prélèvements sanguins ont été réalisés entre la trentième et la quarante cinquième minute chez trois des dix lapins. Ils nous ont permis de constater, contrairement à ce que l'on obser-

vait dans la première partie de l'expérimentation :

- que la fibrinogénémie n'était que peu diminuée,
- que la chute du complexe prothrombinique était beaucoup moins importante,
- que, si sur les tracés thromboélastographiques, le diagramme était représenté par une ligne droite, cet aspect était dû à l'activité anticoagulante très accusée, d'autant que les prélèvements étaient faits dans une période d'activité anticoagulante maxima.

Les valeurs de la fibrinogénémie et du complexe prothrombinique sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

Lapins	Fibrinogène	Complexe prothrombinique
1	2,25 g	24 % 21 sec/13 sec
2	1,16 g	17 % 25 sec/13 sec
3	2,35 g	41 % 17 sec/13 sec

L'héparine, à une posologie convenablement ajustée, est bien le médicament curatif par l'action déprimante qu'elle développe sur l'ensemble des facteurs de la thromboplastinoformation. Par son action antithrombine immédiate, elle représente le seul anticoagulant qui satisfasse les exigences requises pour ce traitement d'urgence.

A un autre lot de quatre lapins, nous avons injecté, par voie veineuse, la même dose de 0,5 mg/kg de venin.

Deux des lapins reçurent 1000u/kg d'héparinate de calcium, par voie sous-cutanée, trente minutes avant l'envenimation. Huit jours plus tard ces animaux étaient encore en parfaite santé.

Un animal reçut seulement 250 u/kg d'héparinate de sodium. Très rapidement le rythme respiratoire s'est accéléré, puis après quelques phases d'agitation, la victime inspire profondément l'air à plusieurs reprises, présente un relachement des sphincters à la 4e minute et s'affaisse. A la palpation du thorax on perçoit quelques instants encore les battements affaiblis de son coeur, puis la mort survient.

Le dernier animal de ce lot fut soumis au même type d'héparinothérapie, mais à une posologie double, soit 500 u/kg.

Deux minutes après l'injection de venin, l'animal inquiet reste immobile, comme incapable de se mouvoir, la tête relevée. Cet état, un peu inquiétant, s'est dissipé en une dizaine de minutes.

Une heure et demie après l'envenimation, ce lapin reçut, par voie sous-cutanée, 1000 u/kg d'héparinate de calcium. Cet animal était encore vivant sept jours après l'expérience.

Confirmation était donnée de l'efficacité certaine de l'héparine à une posologie suffisante, pour que se manifeste son effet dépresseur sur la thromboplastinoformation considérablement exagérée par le venin, "poison des mécanismes" selon l'expression de Claude BERNARD.

Nous avons terminé notre étude expérimentale par l'observation des réactions locales après injections sous-cutanée de 1 mg de venin, dans le tarse d'une des pattes postérieures de rat.

Après cinq minutes, le tarse devient rouge foncé, puis violet, et noirâtre vers la vingtième minute. Les réactions locales sont très importantes, l'oedème est monstrueux à la quarante cinquième minute, et s'étend à tout le membre. Pour un des rats, le pied saigne par des nécroses des doigts.

Quatre autres animaux ont reçu 1000 u/kg d'héparinate de calcium par voie sous-cutanée, une heure avant l'injection. Chez ces animaux, les lésions locorégionales étaient identiques à celles des témoins.

Cette simple observation nous a montré que l'héparine ne peut s'opposer à l'effet inflammatoire et algogène des kinines.

Pour ne pas trop dévier du cadre de notre étude, nous n'avons pas réalisé d'expérimentation pour situer l'action d'un inhibiteur de la trypsine, vis à vis des puissants enzymes protéolytiques que constituent les protéases des venins, qui, par la libération de kinines qu'elles induisent, suggèrent le rôle important de celles-ci dans la production des phénomènes inflammatoires.

L'inhibiteur de Frey, par ses actions antitrypsique, antibradykinine, antisérotonine, antihistamine et au sens large du terme, anti enzyme, en limitant la destruction de tissus, et par son rôle anti inflammatoire et protecteur cellulaire, parait avoir une place non négligeable, d'autant qu'il s'opposerait à l'activation du facteur Hageman (BLOMBÄCK, PRENTICE).

Dans notre étude expérimentale, nous avons voulu montrer que le recours à l'héparine était d'une particulière indication.

Le dernier chapitre de cet exposé comportera, après des considérations générales sur l'héparinothérapie, une discussion de l'observation présentée, et des résultats expérimentaux rapportés, et essaiera de dégager une conduite thérapeutique "qui, sans la physiologie, n'est qu'une recette de cuisine que l'on risque de mal appliquer".

HEPARINOTHERAPIE

DISCUSSION

Notre travail a situé l'intérêt que présente la confrontation des résultats biologiques sur le plan du diagnostic dans un premier temps, et celui sur un plan plus général de la pathogénie des hypercoagulabilités et des processus de consommation dans les morsures de crotalidae. Reste alors l'étude du traitement par héparinothérapie et son contrôle.

L'héparine a été isolée incidemment (76). HOWELL et Mac LEAN en 1916, cherchant à découvrir une substance coagulante, découvrent une substance anticoagulante. En 1928, HOWELL et HOLT décrivent les caractères de cette substance, et à cause de son abondance dans le foie, la dénomme héparine. Depuis, de nombreux auteurs ont étudié le mode d'action de cet ester polysulfurique de mucoïtine, et son utilisation en clinique a été tentée dès 1924 par MASSON.

En 1933, CHARLES et SCOTT réussissent à préparer l'héparine à partir d'organe frais et ce mode d'extraction s'avèrera être un progrès décisif. En effet, dès l'année suivante, CHARLES, SCOTT, FISCHER, montrent que le poumon de boeuf constitue une source d'héparine aussi importante que le foie. L'étape chimique sera franchie à Stockolm où JORPES, en 1935, précise la formule de l'héparine.

L'emploi du produit dans le traitement de la maladie thromboembolique succéda aux travaux de deux équipes de chercheurs, CRAFOORD et JORPES en Suède, MURRAY et MACKENZIE au Canada qui, simultanément, mais indépendamment, montrent que la thrombose peut être prévenue par l'héparine.

L'héparine s'installe alors comme l'anticoagulant majeur dans le traitement des étapes d'hypercoagulabilité, par son action physiologique et immédiate. Toutefois, l'héparinothérapie garde, malgré vingt ans d'utilisation, une servitude importante : la nécessité d'avoir recours à la voie intra-veineuse. L'introduction de l'héparinothérapie transcutanée, par l'héparinate de calcium, permet de comprendre le renouveau d'intérêt porté à l'héparine depuis quelques années.

C'est l'héparinate de calcium qui a été utilisé, de façon continue, dans notre observation pour s'opposer à l'exaltation des mécanismes fibrinogénérateurs.

A) RAPPEL DU MODE D'ACTION DE L'HEPARINE

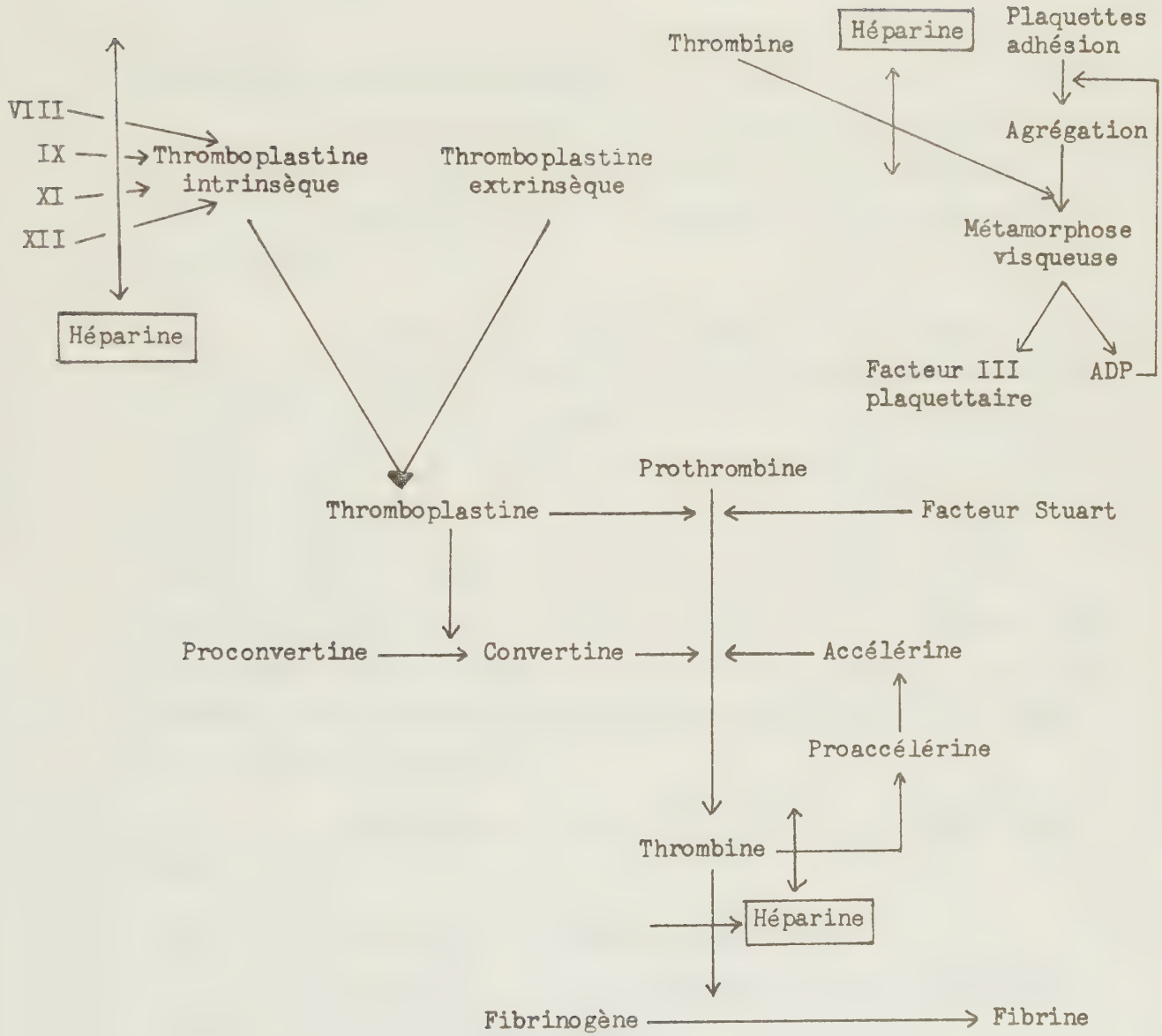
L'héparine agit directement sur le système coagulant et ainsi elle est utilisable à la fois in vivo et in vitro. Elle peut intervenir à tous les stades de la coagulation et elle joue également un rôle non négligeable dans le système fibrinolytique. Elle s'oppose à l'hyperactivité thrombinique qui est le pivot central de la thrombogénése, quelles que soient les causes qui l'ont engendrée.

Les facteurs déprimés par l'héparine sont dans un ordre de sensibilité décroissant vis à vis de l'anticoagulant, les facteurs XII, XI, IX, V, VIII.

Elle réduit l'intensité des réactions que la thrombine facilite. Ces réactions sont dans le cas de l'hémostase primaire, le release et l'agrégation irréversible des plaquettes. Dans le cas de la thromboplastinoformation, ce sont l'activation du facteur VII et l'activation du facteur X. Pour la fibrinoformation, l'héparine réduit la polymérisation irréversible de la fibrine sous l'influence du facteur XIII.

Toutefois, pour que cette héparinothérapie soit réellement efficace, elle doit respecter deux conditions :

- la première consiste en l'utilisation d'une posologie adaptée à chaque cas particulier, car en matière d'héparinothérapie, il n'y a pas de posologie standard, compte tenu de la variabilité d'un individu à l'autre, des paramètres de neutralisation, d'utilisation, d'excrétion, de métabolisme et autres facteurs. Par posologie adaptée, il faut entendre celle qui est capable d'induire et de maintenir un niveau d'hypocoagulabilité efficace que



LIEUX D'ACTION DE L'HEPARINE

l'on contrôle aisément par des tests de laboratoire.

- La seonde condition est le maintien de cette hypocoagulabilité efficace, sans hiatus dans le temps, ce qui implique le recours à la voie sous-cutanée de préférence à la voie d'administration intra-veineuse.

B) LE CONTROLE DE L'HEPARINOTHERAPIE

Dans notre observation, le traitement héparinique a été commencé à la vingt quatrième heure après que la nature des hémorragies ait été précisée par les premiers contrôles biologiques (cf.graphiques I et II).

La posologie faible au début (0,20 ml toutes les six heures) s'est avérée insuffisante, et a été progressivement augmentée jusqu'à l'apparition, le quatrième jour, d'une hypocoagulabilité excessive. Celle-ci s'exprimait sur le thromboélastogramme sur sang total par un paramètre "r" à 58 mn, un index de potentiel thrombodynamique inférieur à 0,5, et un plasma incoagulable. Tout cela incite à suspendre le traitement. Le test de transfert montrant un rapport voisin de l'unité, on peut en déduire que l'héparinémie chez cette malade est pratiquement nulle et que par conséquent, on ne peut rapporter l'hypocoagulabilité observée que par une nouvelle poussée de consommation (planche 3).

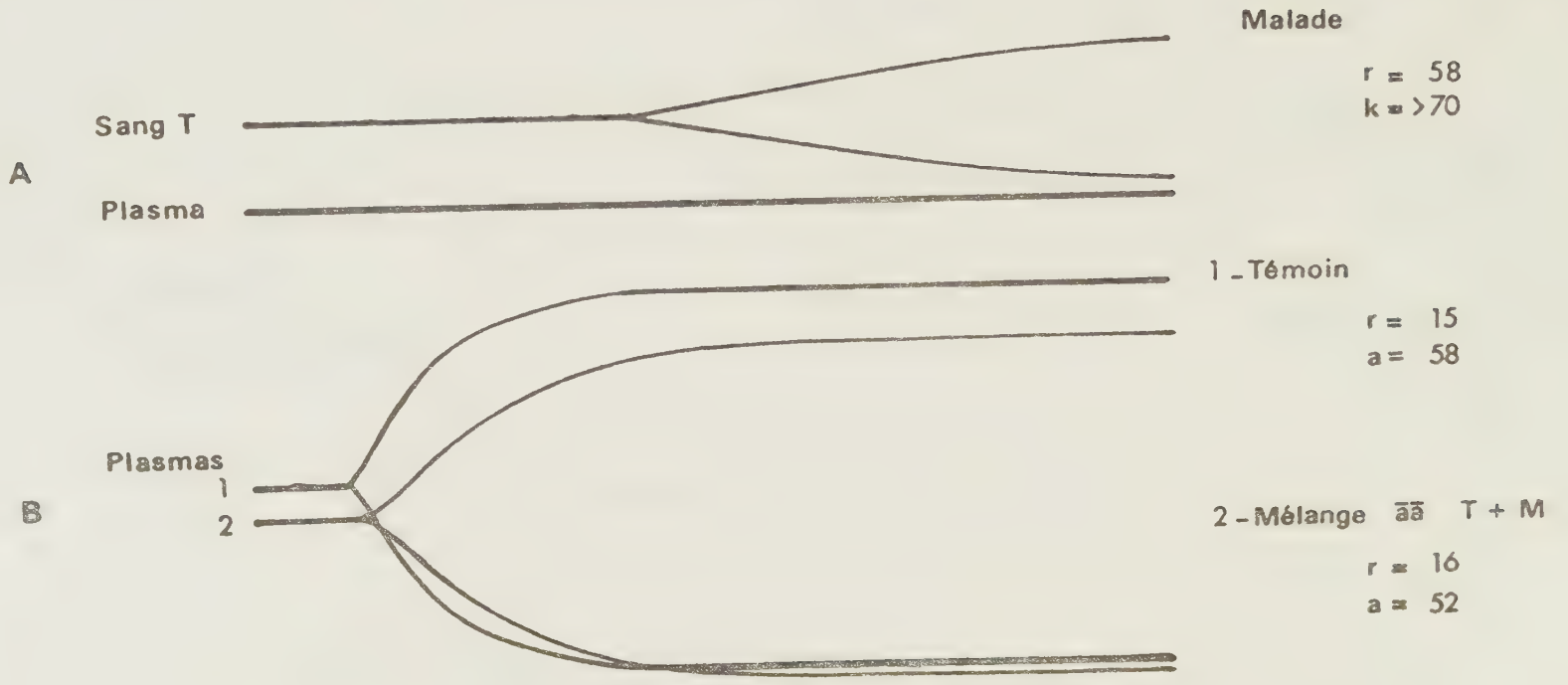
Plaidaient en outre en la faveur de ce dernier processus :

- sur le plan clinique, la reprise des hémorragies,
- sur le plan biologique, une nouvelle baisse de la fibrinogénémie et de la numération plaquettaire.

Pourrait également ne pas être étrangère à cette récidive, l'importante leucocytose en voie de régression, représentée par 98 % de granulocytes.

APRES 48 h. D'HEPARINOTHERAPIE

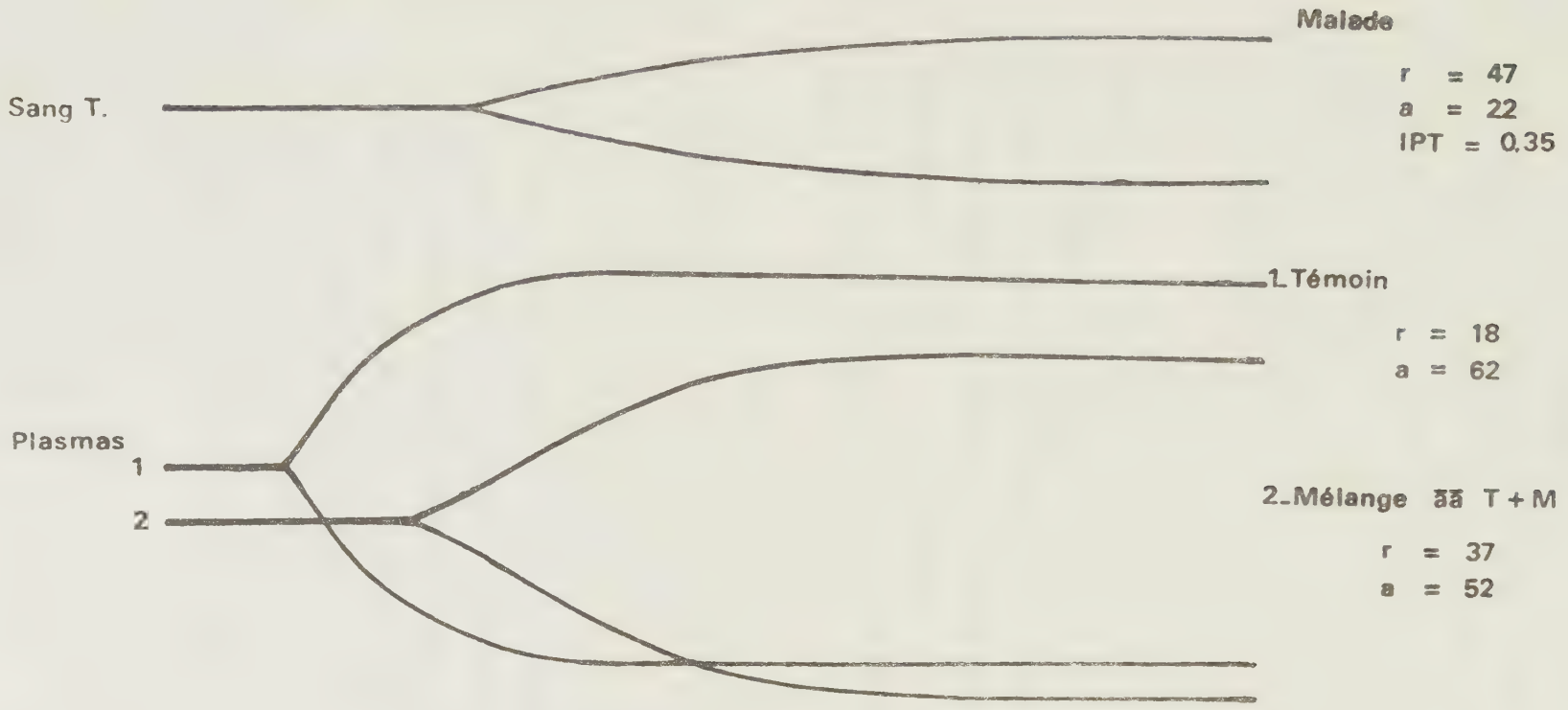
GR	4 480 000	par mm^3	–	Ht	41 %
GB	24 500 ↓	"	–	CP	100 %
PQ	40 000 ↓	"	–	Fib.	2,5 g ‰ ↓



Les tracés A incitent à suspendre l'héparinothérapie ; les tracés B à la poursuivre.

PLANCHE N° 3

TRACÉS 6h. PLUS TARD APRES 0,3 ml DE CALCIPARINE :



Présence d'une héparinémie efficace

PLANCHE N° 4

Le traitement anticoagulant est poursuivi sur le rythme d'une injection toutes les six heures et la posologie adaptée, en fonction des contrôles, de façon à obtenir des résultats analogues à ceux de la planche n° 4. Pour obtenir un tel résultat des doses croissantes ont été nécessaires entre le septième et le onzième jour. En effet, le taux du fibrinogène et le nombre des plaquettes s'élevaient régulièrement, ces paramètres étant les plus importants parmi ceux qui tendent à accroitre les besoins en héparine.

Entre le onzième jour et le vingt et unième jour, tandis que les thrombocytes atteignent et dépassent largement les valeurs normales, on observe une diminution régulière de la fibrinogénémie, obligeant à réduire, par paliers, les doses journalières de l'anticoagulant. Notons que pendant la période de fibrinogénémie descendante, on trouve plus volontiers des hypercoagulabilités cinétiques, des index de potentiel thrombodynamiques abaissés, et des rapports de transfert supérieurs à l'unité.

Au vingt huitième jour, le chiffre des plaquettes se maintient toujours élevé et la fibrinogénémie redevient ascendante. L'accroissement du potentiel coagulant oblige à relever les posologies d'héparinate. Pendant la période de fibrinogénémie ascendante on observe plus volontiers une hypercoagulabilité chronométrique et structurale avec index de potentiel thrombodynamique supérieur à 15, et des rapports de transfert inférieurs à l'unité. Ces éléments sont les témoins d'une thrombophilie qui nécessite pour la combattre des doses plus fortes d'anticoagulant. Après cet épisode thrombophilique, les paramètres plasmatiques et cellulaires se sont normalisés, ainsi que le potentiel coagulant, permettant une réduction par palier de l'héparinothérapie et sa suspension le quarante troisième jour de la maladie. Des contrôles ont été répétés depuis, ils n'ont revélé aucune anomalie.

Sur les causes de la chute de la fibrinogénémie suivie de son ascension progressive, on ne peut émettre que des hypothèses.

. Il ne s'agit pas d'un nouvel épisode de consommation puisque simultanément augmente le chiffre des plaquettes et que l'on ne note pas d'hypercoagulabilité potentielle.

. La baisse du fibrinogène plasmatique étant contemporaine d'une thrombocytopoïèse active, il est possible que la globuline ait servi à reconstituer le stock que renferment les éléments figurés.

. Il est également possible que ce soit une restauration du film endovasculaire qui utilise le fibrinogène circulant, comme on peut l'observer chez les afibrinogénémiques congénitaux après perfusion de fibrinogène thérapeutique.

En résumé, on peut relever quatre périodes évolutives dans l'observation de notre malade.

1 - Une période de consommation aigue avec hypocoagulabilité dynamique hypercoagulabilité cinétique et potentielle, sans activité fibrinolytique. Cette période aigue a été atténuée par une héparinothérapie précoce et ajustée, avec une rechute le quatrième jour. Cette rechute a été enrayée par la poursuite du traitement, comme en témoigne une restauration des facteurs consommés.

2 - Une période pendant laquelle le taux de fibrinogène a baissé régulièrement sans activité fibrinolytique, associée simultanément à une élévation du nombre des plaquettes au delà des valeurs normales, correspondant à une dépression du potentiel coagulant obligeant à réduire l'héparinothérapie.

3 - Une période de restauration de la fibrinogénémie, la numération plaquettaire restant élevée, au cours de laquelle réapparaissent après qualques jours, une hypercoagulabilité mixte et des besoins supérieurs en héparine.

4 - Une phase de normalisation des paramètres thrombogènes et de disparition de la thrombophilie, permettant un arrêt de l'héparinothérapie.

A) Les remarques d'ordre général que l'on peut faire à propos de cette observation sont les suivantes :

Sur le plan du diagnostic biologique des coagulations intra-vasculaires, les critères : thrombopénie, hypofibrinogénémie, effondrement du complexe prothrombinique, conservent leur valeur, d'autant plus que notre malade était jeune, sans antécédents quelconques, en bonne santé avant l'accident, et par conséquent avait toutes les chances d'avoir, avant la morsure, des plaquettes, un fibrinogène et un taux de prothrombine dans les limites de la normale.

Il peut ne pas en être de même pour un malade présentant une coagulation intra-vasculaire moins "expérimentale" chez lequel on n'a pas une notion exacte de ces valeurs avant le déclenchement du processus. C'est pourquoi RABY attache une importante valeur diagnostique à cette paradoxale association d'une hypocoagulabilité cinétique, facile à extérioriser par un thromboélastogramme sur sang total, complétée par la notion d'hypercoagulabilité potentielle que reflètent bien les tests de transfert.

La mise en évidence des produits de dégradation de la fibrine est certes pathogomonique d'un processus de consommation ou de fibrinolyse réactionnelle. Mais les épreuves simples, comme le test à l'alcool ou au sulfate de protamine sont peu sensibles et semblent manquer de spécificité. Dans cette observation, le test à l'alcool a toujours été négatif, mais il n'a pas été pratiqué pendant les vingt quatre premières heures de l'évolution. L'allongement du temps de reptilase et sa correction par la protamine seraient plus significatifs et peuvent être effectués en présence d'héparine, donc au cours du traitement.

Les méthodes immuno-électrophorétiques, qui demandent plus de quarante huit heures de préparation, ne présentent malheureusement qu'un intérêt rétrospectif.

Le déroulement d'un processus de consommation ne comporte pas obligatoirement une fibrinolyse réactionnelle. Dans cette observation, le test de VON KAULLA pratiqué quotidiennement, n'a jamais montré d'activité fibrinolytique excessive et l'inhibiteur de KUNITZ n'a été utilisé à aucun moment, mais il est possible d'attribuer ce blocage du processus évolutif à la précocité de traitement héparinique.

Comme RABY et ses collaborateurs (120) l'ont observé à plusieurs reprises dans des syndromes de même nature, bien que d'étiologies différentes c'est, sous héparinothérapie, le taux de fibrinogène qui se normalise le premier, les plaquettes n'atteignant des valeurs normales qu'après 8 à 10 jours. Il est également fréquent de voir le nombre de ces éléments figurés continuer à augmenter et contribuer ainsi à accroitre les besoins en héparine pour maintenir le malade légèrement hypocoagulable.

A la lumière de cette observation, on voit que l'héparinothérapie, dont l'efficacité n'est plus à démontrer, doit être entreprise le plus tôt possible. Mais on se heurte à trois difficultés : l'état hémorragique du patient, sa particulière sensibilité à l'anticoagulant du fait de sa thrombopénie et de l'hypofibrinogénémie, et d'une éventuelle réaction fibrinolytique.

Le premier objectif est de s'assurer de l'existence et de l'intensité de cette dernière pour neutraliser la plasmine circulante par une antiplasmine directe, mais sous le couvert d'une petite dose d'héparine.

Le deuxième objectif consiste à héparîner le malade sans accroître ses hémorragies, en entretenant une héparinémie suffisante pour inhiber le processus fibrinoformateur dans la micro circulation.

L'héparinothérapie intraveineuse discontinue, par les

flèches d'héparinémie qu'elle entraîne, est formellement contre indiquée. Peuvent seules être envisagées les perfusions continues ou les injections par voie sous cutanée. Ce dernier mode d'administration, sous certaines conditions, est préférable parce qu'il assure une régularité de la diffusion et une adaptation facile de la posologie en fonction des résultats du contrôle biologique. Ces conditions sont les suivantes : petites doses, répétées et souvent contrôlées. La posologie de départ, suivant le poids du malade, la gravité des hémorragies, l'importance de la thrombopénie et de la fibrinogénémie, sera de 0,15 à 0,25 ml d'héparinate de calcium répétés toutes les six heures, les prélèvements de contrôle étant effectués trois heures après une injection.

Dans notre observation, les prélèvements ont été pratiqués immédiatement avant les injections. Cette méthode présente l'inconvénient de déterminer une posologie sans avoir la notion de l'effet produit par l'injection précédente. En revanche, si le prélèvement pour le contrôle est effectué entre deux injections, le laboratoire a la possibilité, en trois heures, de réaliser un thromboélastogramme sur sang total et un test de transfert, -les autres épreuves biologiques n'ayant pas le même caractère d'urgence- et peut fournir de précieux renseignements sur le retentissement de la précédente dose trois heures après son injection.

Le but visé est d'atteindre un allongement substantiel du paramètre "r" du thromboélastogramme sur sang total et un test de transfert dont le rapport est supérieur à l'unité.

Sauf état réfractaire particulièrement net, les accroissements de la posologie devront se faire par palier de 0,05 ml. Après la mise en route de l'héparinothérapie, le traitement substitutif par du sang, de préférence frais, et des fractions plasmatiques (PPSB - fibrinogène), dépendra en volume de la gravité et de la durée des hémorragies.

Une augmentation sur la reprise des saignements, après instauration de l'héparinothérapie, ne doit pas la faire abandonner , mais doit inciter à rechercher à nouveau le développement du processus lytique.

Après une période critique de durée variable, dont la fin s'annonce par une remontée du fibrinogène et celle plus lente des plaquettes, une réadaptation progressive des posologies est nécessaire pour éviter une récidive en rapport avec la résorption des hématomes, la leucocytose réactionnelle, l'apport thromboplastique du sang conservé, mais à ce stade, les contrôles peuvent être moins fréquents (1 ou 2 par jour).

L'héparinothérapie est à prolonger bien au-delà de l'amélioration clinique, pour compenser, comme dans l'observation analysée, le développement d'un état thrombophilique sous l'influence thrombogène d'une hyperfibrinogénémie ou d'une thrombocytose réactionnelle. Peu susceptible de provoquer un nouveau processus de consommation, cette thrombophilie est néanmoins capable de compliquer l'évolution favorable par une thrombose veineuse ou artérielle classique ou une embolie pulmonaire.

La distinction par RABY et VAIREL (123) entre les aspects dynamique et cinétique de la coagulabilité, qui peuvent évoluer dans le même sens est aussi très significative lorsqu'il existe une dissociation entre ces deux formes. Nous avons étudié l'intérêt diagnostic que présente dans les coagulopathies intravasculaires une hypocoagulabilité dynamique asscciée à une hypercoagulabilité cinétique.

L'héparinothérapie doit viser à obtenir une hypocoagulabilité mixte modérée. Tout allongement intempestif du paramètre "r" associé à une chute importante de l'index de potentiel thrombodynamique doit inciter à réduire la posologie, d'autant plus que le rapport du test de transfert dépassera l'unité (14ème, 24ème, 36ème jours).

Inversement une hypocoagulabilité cinétique isolée avec iso ou hypercoagulabilité dynamique conduira à maintenir ou augmenter légèrement les doses d'héparine (9ème, 16ème, 31ème jours). Le risque hémorragique est surtout lié à l'hypocoagulabilité de structure comme l'est d'ailleurs le risque thrombogène à l'hypercoagulabilité dynamique. Dans les traitements au long cours par les antivitamines K, les accidents hémorragiques, comme les récidives de la maladie thromboémbolique sont presque constamment liés à la forme structurale de la coagulation, quel que soit son aspect cinétique. C'est pourquoi nous pensons avec RABY et ses collaborateurs (120, 123), qu'il faut donner plus d'importance aux paramètres qui l'extériorisent qu'aux valeurs chronométriques classiques.

Avec des posologies élevées d'héparine, il existe en général après un intervalle de temps donné, une relation entre la dose d'héparine injectée, l'héparinémie et l'hypocoagulabilité obtenue, mais cette relation est mise en défaut par des variations de paramètres sanguins (plaquettes, fibrinogène) favorables au développement d'un état thrombophilique et la discordance enregistrée peut servir à la dépister. Chez notre patiente, entre le 30e et 35ème jour de la maladie, des doses unitaires élevées d'héparinate de calcium entrainant une héparinémie de 3 à 4 gamma par millilitre sont suffisantes pour réduire l'hypercoagulabilité simultanée de la période d'hyperfibrinogénémie et de thrombocytose relatives, alors que quelques jours plus tôt (au 18ème - 24ème jour) des posologies unitaires inférieures entraînant des héparinémies plus élevées entre 3 et 6 gamma/ml et des hypocoagulabilités mixtes importantes correspondant à la période d'hypofibrinogénémie relative.

La notion d'héparinémie seule ne permet pas de préjuger de l'effet anticoagulant. Par exemple le 35ème jour l'héparinémie est est de 5 gamma/ml, le paramètre "r" est égal à 17 mm et l'index de

potentiel thrombodynamique est à 15, alors qu'au 20ème jour l'héparinémie étant à 5 gamma, "r" était égal à 44 mm et l'index de potentiel thrombodynamique à 3,5.

Ainsi l'héparinémie ne peut constituer l'unique élément biologique de surveillance du traitement héparinique. En revanche, associée au thromboélastogramme sur sang total, elle peut apporter de précieux renseignements pour règler la posologie et peut être un critère d'arrêt du traitement, lorsque des doses de plus en plus faibles suffisent pour maintenir une héparinémie et une hypocoagulabilité constantes.

B) Nous avons voulu par un travail expérimental, confirmer la réalité du processus pathogénique de coagulation intra vasculaire disséminée après envenimation par un venin de Crotalidae.

La première partie de l'étude expérimentale a été essentiellement celle de l'exploration biologique; la deuxième illustrant le résultat spectaculaire de l'épreuve thérapeutique.

. Les résultats de l'exploration biologique expérimentale ont pleinement confirmé ceux de l'observation que nous avons analysés précédemment .

Mais si une exploration biologique dans le temps a pu être réalisée, elle est due en partie à une thérapeutique qui n'avait pas d'autre prétention que celle de différer une évolution irréversible pour permettre précisément la réalisation de tests biologiques.

. Le résultat de l'épreuve thérapeutique est particulièrement démonstratif, tel que nous le rapportons.

L'héparine, anticoagulant de choix, par son action palliative immédiate et son action curative extrèmement efficace agit sur les facteurs de la coagulation que sont les facteurs de

Nombre de lapins	Doses			Evolution		
	Venins mg/kg	Héparinate de sodium unités/kg	Héparinate de calcium unités/kg	Défavorable	Favorable	
1	5			3 mn	0	Sans héparine
1	2,5			3 mn	0	
1	1			6 mn	0	
1	0,5			6 mn	0	
1	0,25			6 mn	0	
2	0,005			120 mn	0	
7				7	0	Total
9	0,0125	100		9 (5mn à 48 h)	0	Dose héparine insuffisante
1	0,5	250		(6mn) 1	0	
10				10	0	Total
2	1	250	1 000	0	2	Dose héparine suffisante
11 (8)	0,5	250	1 000	2 (10h) (12h)	6	
11 (2)	0,5		1 000		2	
11 (1)	0,5	500			1	
13				2	11	Total

la thromboplastinoformation. Ces facteurs sont précisément ceux qui, en raison de leur hyperactivité qu'induit les venins de Crotalidae, deviennent thrombogènes.

Pour lutter contre cette hypercoagulabilité active, l'anticoagulant doit être administré à une dose suffisante. C'est ce que le tableau récapitulatif veut montrer.

Mis à part les deux décès, après ponction intra cardiaque trop traumatisante, sur vingt et un lapins qui ont reçu de l'héparine, onze seulement ne sont pas morts, les onze rescapés correspondent aux onze animaux qui ont été suffisamment "héparinés".

C O N C L U S I O N S

Mis à part son caractère exceptionnel, l'étude clinique d'une observation de morsure de Crotalidae viridis viridis que nous avons exposée est riche d'enseignements.

Ils se résument dans le fait que le diagnostic et le traitement rationnel d'une coagulation intravasculaire disséminée ne sont envisageables qu'avec une participation active et permanente d'un laboratoire de biologie.

Des investigations analytiques étendues ont permis de sélectionner, parmi les tests pratiqués plusieurs fois par jour, ceux qui apportent le maximum de renseignements, tout en étant de réalisation facile et rapide.

Il est possible d'en dégager des critères diagnostiques et une conduite thérapeutique qui puisse être réalisable dans tout service hospitalier en présence d'un syndrome clinique évoquant cette pathogénie.

L'introduction, dans la circulation générale, de venins de Crotalidae, met en route les mécanismes fibrinogénérateurs à un stade variable de leur déroulement, et est responsable de la fibrinoformation. L'activité thromboplastique des venins de Crotalidae a été retrouvée de façon constante dans l'expérimentation.

L'hypercoagulabilité réelle et surtout potentielle, bien mise en évidence par des tests de transfert, associée à l'observation d'un déficit des substrats et des facteurs habituellement consommés par la coagulation, permet de faire le diagnostic de syndrome de consommation avec réaction fibrinolytique plus ou moins intense.

Les différents composants des venins sont difficiles à distinguer les uns des autres si l'on considère seulement leurs caractères chimiques et leurs propriétés toxiques in vivo. Un seul constituant peut être responsable de plusieurs réactions biochimiques et à l'inverse, plusieurs substances peuvent concourrir à un phénomène biologique unique.

Utilisée précocement et à dose suffisante, l'héparine essentiellement antithrombine, aura un remarquable effet, en enrayant le processus de coagulation intravasculaire, et le phénomène de consommation, sources de graves hémorragies. Son emploi sera beaucoup plus délicat lorsqu'il existe des manifestations hémorragiques dont il importe avant tout de déterminer la nature par des tests biologiques. Le traitement sera toujours utilement orienté par les épreuves biologiques qui permettront de préciser la prédominance enzymatique, et de lui opposer, sans excès, ni défaut, une thérapeutique spécifique.

La thromboélastographie constitue l'examen fondamental pour permettre un diagnostic précis du stade évolutif de ce syndrome, l'attitude thérapeutique devant s'adapter à chaque cas particulier et ne pouvant répondre à un schéma standard.

Des doses léthales de venin n'ont pu entraîner la mort chez des lapins recevant une héparinothérapie d'au moins 500 unités/kg d'héparinate de sodium ou de 1000 unités/kg d'héparinate de calcium.

Mais vouloir traiter par l'héparine toute morsure de serpents sous le prétexte qu'une coagulation intravasculaire disséminée est un processus pathogénique non exceptionnel dans ce type d'agression, sans étayer son diagnostic sur un faisceau d'arguments biologiques, et sans tenir compte du contexte clinique, serait une erreur grave qui pourrait être lourde de conséquences.

Cette expérimentation a également montré que l'héparine reste sans action sur la réaction oedémateuse locale résultant de l'activation du système kinine.

Nous rapportons, dans ce travail, une observation de morsure de Crotale viridis viridis.

- C'est une observation exceptionnelle en France

- L'observation clinique et le bilan biologique de la patiente a montré l'existence d'une coagulation intravasculaire disséminée

- Celle-ci a été confirmée par l'expérimentation où l'activité thromboplastique des venins de Crotalidae a été retrouvée de façon constante

- La thromboélastographie constitue l'examen fondamental pour le diagnostic et la surveillance du traitement

- L'héparinothérapie, utilisée précocement et à dose suffisante, a entraîné la guérison complète

- L'injection d'une dose mortelle de venin est parfaitement bien tolérée chez des lapins soumis à cette thérapeutique

- Celle-ci est sans action sur l'activation du système kinine.

Le Président de Thèse

J. KLEPPING,

Vu et permis d'imprimer

DIJON, le 30 Janvier 1973

Pour le Doyen
l'Assesseur

A. MARIN,

B I B L I O G R A P H I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

1 - AHUJA ML., VEERARAGHAVAN N. and MENON G.K.

Effects of on action of venoms of some american viperine snakes.
Indian J.M. Res 1947, 35, 227-232

2 - ANDERSON L.

A study of the coagulant action of some snake venom.
Coagulation 1971, 4, 309-317

3 - ANSEL M.

Animaux venimeux - venins et envenimations.
Gaz. Hôp. Paris 1963, 19, 997-1013

4 - ARNEIL G.C. and Mac LAURIN J.C.

Case of adder bite with thrombosis of the saphenous vein.
Brit. Med. J. 1961, 1587-1588

5 - ASHFORD A., JANET W., ROSS W.J. and SOUTHGATE P.

Pharmacology and toxicology of a defibrinating substance from Malayan pit viper venom.
Lancet 1968, 7541, 486-489

6 - BALOZET L.

Etude expérimentale in vitro de l'action des venins sur la morphologie des hématies.
C.R. Acad. Sci. 1961, 252, 4055-4057

7 - BECKER R.E. and GLENN W.G.

Differential resistance of mice at various time levels to the lethality of rattelsnake venom (Crotalus atrox).
Texas Rep. Biol. Med. 1967, 25, n°3, 360-364

8 - BELL W.R., PITNEY W.R. and GOODWIN J.F.

Therapeutic defibrination in the treatment of thrombotic disease.
Lancet 1968, 7541, 490-493

9 - BERGSAGEL D.E. and HOUGIE C.

Intermediate stages in the formation of blood thromboplastin.
Brit. J. Haem. 1956, 2, 113-129

10 -BHARGAVA N., ZIRINIS P., BONTA L. and VARGAFTIG B.B.

Comparaison of hemorrhagic factors of the venoms of Naja naja, Agkistrodon piscivorus and Apis mellifera.
Bioch. Pharmacology 1970, 17, 2405-2412

11 - BIGGS R.

Some observations on the blood of patients with factor VII deficiency.
Brit. J. Haem. 1956, 2, 412-420

12 - BIOLOGICAL Handbooks

Blood and Other Body Fluids.
Edited by Dorothy S. Dittmer 1961, Washington
p.59, 116, 134, 244

13 - BLOMBÄCK B., BLOMBÄCK M. and NILSSON I.

Coagulation studies of "reptilase", an extract of the venom from Bothrops jararaca.
Throm. et Diath. Haem. 1957, 1, 1-13

14 - BLOMBÄCK B. and LAURENT T.C.

Release of two different peptides from fibrinogen during clotting.
Act. Chem. Scand. 1958, 12, 1875-1877

15 - BOMAN H.G.

On the specificity of the snake venom phosphodiesterase.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1959, 81, 800-803

16 - BOMAN H.G. and KALETTA U.

Identity of the phosphodiesterase and desoxyribonuclease in rattle snake venom.
Nature 1956, 178, 1394-1395

17 - BOMAN H.G. and KALETTA U.

Chromatography of rattelsnake venom. A separation of three phosphodiesterase.
Biochem. Biophs. Acta, 1957, 24, 619-631

18 - BONAMOUR-SAADOUN D.

Troubles de la coagulation induits par les venins de serpents.
Thèse Médecine Lyon 1970, n° 111, 100 p.

19 - BOQUET P.

Venins de serpents et antivenins.
Flammarion Paris, 1948, 157 p.

20 - BOQUET P., DETRAIT J. et FARZANPAY R.

Recherches biochimiques et immunologiques sur le venin des serpents.
Annales Institut Pasteur 1969, 116, 522-542

21 - BOQUET P., IZARD Y. et DETRAIT J.

Recherche sur le facteur de diffusion des venins de serpents.
CR. Soc. Biol. 1958, 152, 1363-1365

22 - BOQUET P., MEAUME J. et VACHON

Les morsures et piqûres d'animaux venimeux terrestres.
Cahiers Sandoz, Septembre 1968, n° 12

23 - BORDES B.

Coagulation sanguine. Déséquilibres coagulolytiques thrombogènes.
Monographies Choay n° 10

24 - BOUNAMEAUX Y.

Action de la thrombine et de la reptilase sur la métamorphose visqueuse des plaquettes de diverses espèces animales.

Rev. franç. Clin. Biol. 1959, 4, 54-55

25 - BOWELL R.E., MARMION V.J. and Mac CARTHY C.F.

Treatment of central retinal vein thrombosis with Ancrod (Arvin).
Lancet 1970, 24, 173-174

26 - BRECKENRIDGE R.T. and RATNOFF OD.

The role of proaccelerin in human blood coagulation.
J. Clin. Invest. 1965, 44, 302-314

27 - BÜCHERL W. and BÜCKLEY E.

Venomous animals and their venoms.
Vol.II. Academic Press, New-York, London 1971

28 - CALMETTE A.

Les venins. Les animaux venimeux et la sérothérapie antivenimeuse.
Ed. Masson, Paris 1907, 8, 138

29 - CHAN KE

The modification of experimental occlusive arterial thrombosis in the rat by Malayan pit viper venom.
Throm. et Diath. Haem. 1968, 19, 242-247

30 - CHAN KE., RIZZA C.R. and HENDERSON MP.

A study of the coagulant properties of MAlayan pit viper venom.
Brit. J. Haem. 1965, 11, 6, 646-653

31 - CHIPPAUX CL., O'CONNOR J.L., NOSNY P., PLESSY J., DUCLOUX M. et LALUQUE P.

Nécroses par morsure de serpents. A propos de douze observations.
Presse Med. 1961, 69, 13, 583-585

32 - CONARD J., SAMAMA M., BILSKI-PASQUIER G. et BOUSSER J.

Le test de gélification du plasma par l'alcool dans le diagnostic de coagulations intravasculaires disséminées.
Presse Méd. 1971, 79, 1123-1124

33 - DAVEY M.G. and ESNOUF M.P.

The isolation of a componant of the venom of Trimeresurus that causes the agregation of blood platelet.
Biochem. J. 1969, III, 733-743

34 - DE SS

Science et culture.
1941, 6, 675

35 - DELEZENNE C. et LEDERT J.

Les poisons libérés par les venins aux dépens du vitellus de l'oeuf.
C.R. Soc. Biol. 1911, 71, 121-124

36 - DE NICOLLA e CAPELETTI

I processi di coagulazione e i veleni degli ofidi.
Ed. Di Haematologica, Pavia 1959, 17-172

37 - DENSON K.W.E.

Coagulant and anticoagulant action of snake venoms.
Toxicon 1969, 7, 5-13

38 - DETRAIT J.

Contribution à l'étude des venins. Etude de la paraspecificité des sérums antivenimeux.
Thèse Pharmacie Paris. 1962, n° 170

39 - DEUTSCH HF. and DINIZ C.R.

Inhibitions and activation of venom proteases.
Bioch. et Biophys. Acta. 1956, 21, 524

40 - DEUTSCH H.F. and DINIZ C.R.

Some proteolytic activities of snake venom.
J. Biol. Chem. 1955, 216, 17-26

41 - DE VRIES A.

Recherches sur les venins de serpents.
Communication personnelle au Docteur Raby

42 - DIDISHEIM P. and LEWIS J.H.

Fibrinolytic and coagulant activities of certain snake venoms and proteases.
Proc. Soc. Exp. Biol. 1965, 93, 10-13

43 - DUTRENIT J.

L'envenimation par morsure d'un crotalidae asiatique : Agkistrodon rhodostoma.
Pr. Med. 1958, 66, 827-828

44 - EFRATI P. and REIF L.

Clinical and pathological observations on sixty five cases of viper bite in Israel.
Amer. J. Trop. Med. Hyg. 1953, 2, 1085-1108

45 - EGBERG N.

Clinical and experimental Studies on Reptilase.
Thromb. et Diath. Haem. 1971, Supplt. 47, 379-386

46 - EGBERG N. and NORDSTRÖM S.

Effects of reptilase induced intravascular coagulation in dogs.
Acta physiol. Scand. 1970, 79, 493-505

47 - ESNOUF M.P. and TUNNA G.W.

The isolation and properties of the thrombin like activity from Agkistrodon rhodostoma venom.
Brit. J. Haem. 1967, 13, 581

48 - FAVRE GILLY J.

Physiologie de la coagulation du sang.
Cahiers Médicaux Lyonnais 1967, 43, 2531-2550

49 - FISCHER F.G. and DORFEL H.

Die aminosäuren, Zusammensetzung von crotoxin.
Physiol. Chem. 1954, 295, 278

50 - FLOWERS H.T. and GOUCHER C.R.

The effect of E.D.T.A. on the extent of tissue damage caused by the venoms of Bothrops atrox and Agkistrodon piscivorus.
Toxicon 1965, 2, 221-224

51 - FRAENKEL-CONTRAT H. and SINGER B.

Fractionation and composition of crotoxin.
Arch. Bioch. Biophys. 1956, 60, 64-73

52 - GAILLARD J.

Contribution à l'étude clinique et thérapeutique des morsures de vipères en France.
Thèse Médecine Lyon. 1972, n° 69

53 - GENNARO J.F. and RAMSEY H.W.

The toxicity of some precipitated of dried Mocassin venom (Agkistrodon piscivorus).
Ame J. Trop. Med. a Hyg. 1959, 8, 546-551

54 - GENTILLINI M.

Animaux venimeux terrestres.
EMC Intoxication, 2, 16078, A 10, 1966

55 - GEOFFROY et HUNAULD

Animaux venimeux et venins.
Mem. Acad. Sci. Paris 1737 cités par Phisalix M.
Masson Paris 1922

56 - GHITIS J. and REID H.A.

Afibrinogenemia and snake venoms.
Lancet 1968, 2, 7580, 1243

57 - GHOSH B.N. and DE S.S.

Proteins of rattelsnake venom.
Nature 1939, 143, 380

58 - GRASSET E. et SCHWARTZ D.E.

Fractionnement par électrophorèse du venin de vipera russellii. Propriétés et dosages des facteurs coagulants et anticoagulants du venin.
Ann. Inst. Pasteur 1955, 88, 271-281

59 - GUIBERT J.

Les serpents de France et leur risque pour l'enfant.
Thèse Médecine Limoges. 1970, n° 9

60 - GUILLON J. et NICOLAS F.

Les morsures de vipères. Données cliniques récentes Schéma thérapeutique.
Cahiers du Coll. Med. Hop. Paris 1968, 9, 791-796

61 - HABERMANN E.

Über zusammenhänge zwischen esterolytischen und pharmakologischen Wirkung von Jararacagift, kallikrein und thrombin.
Arch. Exp. Path. Pharm. 1959, 236, 492-502

62 - HABERMANN E. and NEUMANN W.

Beiträge zur charakterisierung der wirksamen komponenten von Schlangengiften (Crotalus terrificus).
Arch. Exp. Path. Pharm. 1954, 223, 388

63 - HADIDIAN Z.

Proteolytic activity and physiologic and pharmacologic actions of Agkistrodon piscivorus venom. (Buckley and Porges Edi.).
A.A.A.S. Washington 1956, 205-216

64 - HANUT C.J.

Mode d'action du venin de Bothrops atrox sur la coagulation sanguine in vitro.
Arch. int. Physiol. 1937, 44, 329-350

65 - HARDAWAY R. and Mac KAY D.G.

Disseminated intravascular coagulation, a cause of shock.
Ann. surg. 1959, 149, 462-470

66 - HENRIQUES OB., FICHMAN M. and BERALDO W.T.

Bradykinin releasing factor from Bothrops jararaca venom.
Nature Lond. 1960, 187, 414-415

67 - HENRIQUES OB. FICHMAN M. and HENRIQUES S.B.

Partial purification and some properties of the blood clotting factor from the venom of Bothrops jararaca.
Biochem. J. 1960, 75, 551-556

68 - HENRIQUES O.B., LAVRAS AAC; FICHMAN M., MANDELBAUM F.R. and HENRIQUES S.B.

The proteolytic activity of the venom of Bothrops jararaca.
Biochem. J. 1958, 68, 597-605

69 - HENRIQUES O.B., MANDELBAUM F.R. and HENRIQUES S.B.

Coagulant activity of Bothrops jararaca venom.
Nature Lond. 1959, 183, 114-115

70 - HOLTZ P. and RAUDONAT H.

Über Beziehungen zwischen proteolytischer aktivität und blutcoagulierender sowie Bradykininfreisetzender wirkung von schlangengiften.
Arch. exp. Path. pharm. 1956, 229, 113-122

71 - HOMMA M.

A histopathological study on arteriel lesion caused by Habu (Trimeresurus flavoviridis).
Jap. J. Exp. Med. 1967, 37, 323-326

72 - HOROWITZ H.I., DEPREZ R.M. and HOOK E.W.

Effects of bacterial endotoxin on rabbits platelats Enhacement of platelets factor 3 activity "in vivo" and "in vitro".
J. Exp. Med. 1962, 116, 615

73 - HOUSSAY BA. et SORDELLI A.

Actian des venins sur la coagulation sanguine.
J. Physiol. Path. 1919, 18, 781-811

74 - INGRAM G.I.C.

Syndromes hémorragiques consécutifs aux morsures de serpents.
Hémostase Paris 1964, 4, 311-323

75 - JANSKY B.

The solubility of fibrin clots produced by thrombin and by snake venoms.
Science N.Y. 1950, 112, 173-174

76 - JEANNIN J. et DESTAING F.

Histoire de la thérapeutique anticoagulante.
Revue Med. Dijon 1968, III, 4, 217-230

77 - JERUSHALMY Z., SANDBANK U., ASCHEIM C. and DE VRIES A.

Disseminated intravascular coagulation in the rabbit induced by echis carinatus venom. Enhancement of fibrin deposition by epsilon aminocaproic acid.
Coagulation 1970, 3, 3, 267-272

78 - JOSSO F. et DOSNE A.M.

Les syndromes de defibrination expérimentaux.
Nouv. Rev. Franç. Hémat. 1968, 8, 35-44

79 - KAISER E. and MICHL H.

Die biochimie der tierischen gifte.
Edit. F. Deuticke. Vienne 1958, 2, 196

80 - KANFER A. et JOSSO F.

Hyperactivité plaquettaire au cours de la coagulation intravasculaire. Etude expérimentale chez le lapin.
Rev. Europ. Clin. Biol. 1971, 16, 8, 814-817

81 - KARLSON P.

Biochimie.
Edition Doin 1964, Paris

82 - KLAUBER L.M.

Rattlesnaker "Their habits, life histories and influence on mankind"
Berkeley and Los Angelès 1956

83 - KLOSKE W. and SUMMARY J.J.

The coagulation of human plasma by Trimeresurus okinavensis venom.
Amer. J. Med. Sc; 1965, 249, 514-517

84 - KWAAN H.C. and BARLOW G.H.

The mechanism of action of "Arvin" and "Reptilase".
Thromb. Diath. Haem. 1971, Suppl. 47, 361-369

85 - LAKI K. and LORAND L.

On the solubility of fibrin clots.
Science 1968, 20, 280

86 - LARSEN P.R. and WOLFF J.

The toxic proteins of Cobra venom.
Bioch. Pharm. 1968, 17, 503-510

87 - LASSNER J.

Enzymologie de la coagulation en anesthésie réanimation.
Cahiers Anesthésiologie 1972, 20, 2, 125-129

88 - LOCKHART W.E.

Treatment of snakebite.
J.A.M.A. 1965, 193, 336-338

89 - LORAND L., URAYAMA T., DE KIEWIET J.W.C. and NOSSEL H.L.

Diagnostic and genetic studies on fibrin stabilizing factor with a newassed based on amine incorporation.
J. Clin. Invest. 1969, 48, 1054

90 - LUZZIO A.J.

Precipitin and neutralizing antibody reponse elicited by Crotalus Atrox venom antivenom precipitate.
Report n° 649, US Army Med. Res. Lab. 30 nov. 1965,1-8

91 - Mac COLLOUGH NC.

Diagnosis, symtoms, treatment and sequelae of envenomation by Crotalus adamenteus and genus Agkistrodon.
J. Florida Med. Ass. 1968, 55, 327-329

92 - Mac FARLANE R.G. and ASH B.J.

The activation and consomption of factor X in recalcified plasma.
Br. J. Haem. 1964, 10, 217-224

93 - Mac KAY D.G., KLIMAN A. and ALEXANDER B.

Experimental production of afibrinogenemia and hemorrhagic phenomena by combined fibrinolysis and disseminated intravascular coagulation.
New. Engl. J. Med. 1959, 261, 1150

94 - MAENO H. and MITSUHASHI S.

Studies on Habu snake venom.
IV - Fractionnation of Habu snake venom by chromatography on CM cellulose.
J. Bioch. 1961, 50, 434-439

95 - MAENO H., MORIMURA M., MITSUHASHI S., SAWAI Y. and OKONOGI T.

Further purification and enzymic and biological activities of Habu alpha protéinase.
Jap. J. Microb. 1959, 3, 277-284

96 - MEAUME J.

Les venins de serpents, agents modificateurs de la coagulation sanguine.
Toxicon 1966, 4, 25-28

97 - MERCHANTE F.M.

Composition des venins de serpents et action comparative des globulines et albumines.
C.R. Soc. Biol. 1936, 122, 487

98 - MICHL M.

Analyse électrophorétique et enzymatique du venin de Bothrops jararaca.
Naturwiss 1954, 41, 403

99 - MITCHELL W.

The venom of serpents.
Med. Times a Gaz. London 1869, I, 137

100 - MITCHELL W. and REICHERT E.T.

Researches up on the venom of poisonous serpents.
Lancet 1886, 26

101 - MOURA GONCALVES J.

Purification and properties of crotamine.
In venoms E. Buckley and N. Porges édit. AAAS n°44
Washington 1956, 261-274

102 - MOURA GONCALVES J. and POLSON A.

The electrophoretic analysis of snake venoms.
Arch. Bioch. 1947, 13, 253-259

103 - MOURA GONCALVES J. E VEIRA L.G.

Estudos sobre venenos de serpentes brasileira.
I. Analise electrophoretica.
Ann. Acad. Brazil. Cienc. 1954, 22, 141-150

104 - MUELLER-ECKHARDT C. and LUSCHER E.F.

Immune reactions of human blood platelets.
Thromb. Diath. Haem. 1968, 20, 155

105 - NAHAS L., DENSON KWE, and Mac FARLANE R.G.

Astudy of the coagulant action of eight snake venoms.
Thromb. Diath. Haem. 1964, 12, 355-367

106 - NEUMANN W.P. und HABERMANN E.

Über crotactin, das haupttoxin des giftes der brasilianischen klapperschlange (Crotalus terrificus).
Bioch. Zeitsch. 1955, 327, 170-185

107 - NORDOY A.F.

Hypercephalinemia and experimental venous thrombosis in the rat.
Thromb. Diath. Haem. 1962, 11, 138

108 - OHSAKA A.

Proteolytic activities of Habu (Trimeresurus flavoviridis) snake venom and their separation from lethal toxicity.
Jap. J. Med. Sci. Biol. 1960, 13, 33-41

109 - OHSAKA A.

Fractionation of Habu snake venom by chromatography.
Jap. J. Med. Sci. Biol. 1960, 13, 199-205

110 - OHSAKA A., IKEZAWA H., KONDO H. and KONDO S.

Two hemorrhagic principles derived from Habu snake venom and their difference in zone electrophoretical mobility.
Jap. J. Med. Sci. Biol. 1960, 13, 73-76

111 - OLSSON P., BLOMBÄCK M., EGBER N., EKESTRÖM S., GÖRANSSON L. and JONHSSON H.

Studies on the bleeding tendency and on the possibility of surgery in states of reptilase induced defibrinogenation.
Thromb. Diath. Haem. 1971, Suppl. 47, 389-396

112 - ORINIER M.

Etude pratique de la thromboélastographie.
Mémoire biologie, Marseille 1967, 80 p.

113 - PARRISH H.M.

Rattelsnake bites in the easten United States.
Southern Med. J. 1968, 61, 118-126

114 - PÑA CHAVARIA A.

Clinical importance of prothrombin time determination in snake venom poisonning.
Amer. J. Trop. Med. 1970, 19, 342-344

115 - PFLEIDERER G. and SUMYK G.

Investigation of snake venom enzymes I. Separation of rattle snake venom proteinase by cellulose ion - exchange chromatography.
Bioch. Biophys. Acta. 1961, 51, 482-493

116 - PHISALIX M.

Animaux venimeux et venins.
Edit. Masson 1922, 2, 336-469

117 - PLISNIER H. et ANNAERT R.

Etude expérimentale au sujet de l'action des venins de Bothrops sur la coagulation sanguine.
Bruxelles med. 1955, 2167-2179

118 - PRIVAT DE GARILHE M. and LASKOWSKI M.

Studies of the phosphodiesterase from rattlesnake venom.
Bioch. Biophys. Acta. 1955, 18, 370-378

119 - RABY C.

Biologie des hémorragies et des thromboses.
Masson & Cie, édit. Paris 1966

120 -RABY C.

Coagulation intravasculaire disséminée et localisée.
Masson & Cie édit. Paris 1970

121 - RABY C.

Enzymes et agressions.
Cahier d'anesthésiologie 1972, 20, 2, 131-145

122 - RABY C. et FRANC B.

Expression biologique des coagulations intravasculaires disséminées.
A paraître

123 - RABY C. et VAIREL E.

Le double aspect de l'hypercoagulabilité.
Gaz. Med. de France 1967, 74, 4829-4865

124 - REED LARSEN P. and WOLFF J.

The toxic proteins of Cobra venom.
Bioch. Pharm. 1968, 17, 503-510

125 - REGOECZI E., GERGELY J. and Mac FARLANE A.S.

In vivo effects of Agkistrodon rhodostoma venom : studies with fibrinogen.
J. Clin. invest. 1966, 45, 1202-1212

126 - REID H.A.

Aminocaproic acid and fibrinolysis in viper bite defrination.
Lancet 1965, 7401, 5-7

127 - REID H.A. and CHAN K.E.

The paradox in therapeutic defibrination.
Lancet 1968, 7541, 485-486

128 - REID H.A., CHAN K.E. and THEAN P.C.

Prolonged coagulation defect (defibrination syndrome) in Malayan viper bite.
Lancet 1963, 7282, 621-626

129 - REID H.A., THEAN P.C., CHAN K.E. and BAHAROM

Clinical effects of bites by Malayan viper (Agkistrodon rhodostoma).
Lancet 1963, 7282, 617-620

130 - ROCHA E SILVA M., BERALDO W.T. and ROSENFELD G.

Bradykinin a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venom and by trypsine.
Amer. J. Physiol. 1949, 159, 261

131 - RODRIGUEZ-ERDMANN F.

Intravascular activation of the clotting system with phospholipides.
Blood 1965, 26, 741

132 - ROSENFELD G., HAMPE OG. and KELEN E.M.A.

Coagulant and fibrinolytic activity of animal venoms. Determination of coagulant and fibrinolytic index of different species.
Mem. Inst. Butantan, 1959, 29, 143-163

133 - SAMAMA M.

Le diagnostic des défibrinations.
Cahiers anesthésiologie 1972, 20, 2, 157-164

134 - SAPIN H.J. et JALOUSTRE M.

Les morsures de serpents.
Concours Médical 1956, 31, 3471-3474

135 - SHARP A.A., WARREN B.A., PAXTON A.M. and ALLINGTON M.J.

Anticoagulant therapy with a purified fraction of Malayan pit viper venom.
Lancet 1962, 7541, 493-499

136 - SHIAU S. and OUYANG C.

Isolation of coagulant and anticoagulant principles from the venom of Trimeresurus gramineus.
Toxicon 1965, 2, 213-220

137 - SINGER T.P. and KEARNEY E.B.

The L aminoacid oxidase of snake venoms.
II.Isolation and characterization of homogenecous L amino acid oxidase.
Arch. Bioch. 1950, 29, 190-209

138 - SINSHEIMER R.S. and KOERNER J.F.

A purification of venom phosphodiesterase.
J. Biol. Chem. 1952, 198, 293-296

139 - SLOTTA K.H.

Chemistry and biochemistry of snake venom.
Fortschr. Chem. Org. Nat. 1955; 12, 406-465

140 - SOKAL G.

Plaquettes sériques.
In Proc. 8 th Congr. Europ. Soc. Haemat. Vienne Basel 1962, 364

141 - SORIA M., SORIA C., YVER J., GIRARD ML., SAMAMA M. et BILSKI PASQUIER G.

L'inhibition de l'hémagglutination (test de Merskey) dans les coagulopathies de consommation.
Presse Méd. 1971, 79, 22, 1003-1006

142 - STAHNKE, HORAN, ALLEN and TENERY

The treatment of snake bite.
Am. Trop. Med. Hyg. 1957, 323-325

143 - SWAROOP S. et GRAB B.

Snake bite mortality in the world.
Bull. OMS 1954, 10, 1, 35-76

144 - TAKAHASHI T. and OHSAKA A.

Purification and some properties of two hemorrhagic principles in the venom of Trimeresurus flavoviridis.
Bioch. Biophys. Acta 1970, 207, 65-75

145 - TAKAHASHI T. and OHSAKA A.

Purification and characterization of a proteinase in the venom of Trimeresurus flavoviridis. Complete separation of the enzyme from hemorrhagic activity.
Bioch. Biophys. Acta. 1970, 198, 293-307

146 - TRETHEWIE E.R.

Diagnosis of snake bite.
Mem. Inst. Butantan 1966, 33, 235-240

147 - TU A.T., HOMMA M. and HONG B.S.

Hemorrhagic, myonecrotic, thrombotic and proteolytic activities of viper venom.
Toxicon 1969, 6, 175-178

148 - TU A.T., HOMMA M., HONG B.S. and TERRIL J.

Neutralization of rattelsnake venom toxicities by various compounds.
J. Clin. Pharm. 1970, 10, 323-329

149 - TU A.T. and TOOM P.M.

Hydrolysis of peptides by crotalidae and viperidae venom.
Toxicon 1968, 5, 201-205

150 - VERGOZ D.

Les coagulopathies de consommation.
Presse Med. 1971, 79, 10, 431-436

151 - VERSTRAETE M.

Diagnostic et traitement de la coagulation intra-vasculaire diffuse.
Sem. Hôp. Paris 1968, 44, 636

152 - VIDAL L.

Les complications secondaires des morsures de serpents venimeux au Maroc. Leur traitement par l'héparinothérapie.
Maroc Médical, 1962, 41, 446, 784-789

153 - VIDAL J.C. et SFOPPANI AOM.

Quelques propriétés de la phospholipase A du venin de Bothrops neuwiedii.
Sté Argentine de Biologie - Buenos-Aires, 1968

154 - VON KLOBUSITZKY D.

Estudos biochimicos sobre os venemos das serpentes do genero Bothrops. Açûo coagulante e purificaçao da secregago da glandulo venenora da Bothrops jararaca.
Mem. Inst. Butantan 1935, 9, 257-273

155 - VON KLOBUSITZKY D.

Neutralization of the coagulant ferment of the Bothrops by different anticoagulants.
Proc. 7th Cong. Haemat. Pensiero. Scient. Roma 1958, 1124-1129

156 - VON KLOBUSITZKY D.

Coagulant and anticoagulant agents in snake venom.
Am. J. Med. Sci. 1961, 242, 107-127

157 - WALL A.J.

Indian snake poisons, their natur and their effect.
London 1883, 171

158 - WEISS H.J.

Afibrinogenemia in a man following the bite of a rattlesnake (Crotalus adamenteus).
Am. J. Med. 1969, 47, 625-634

159 - WILLIAMS W.J. and ESNOUF M.P.

The fractionation of Russel's viper venom with special reference to the coagulant protein.
Bioch. J. 1962, 84, 52-62

160 - YANG CC. and CHANG L.T.

Studies on the phosphatases activities of formosan snake venoms.
J. Form. Med. Assoc. 1954, 43, 609-616.

TABLE DES MATIERES

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

		Page
INTRODUCTION	.....	1
CHAPITRE I		
	Observation clinique et biologique	7
	- signes cliniques	8
	- signes biologiques	14
CHAPITRE II		
	L'hémostase physiologique	20
	- Les trois temps de l'hémostase	
	. temps pariétal	25
	. temps plasmatique	26
	. temps thrombodynamique	32
	- Les mécanismes fibrinolytiques	32
CHAPITRE III		
	La coagulation intravasculaire disséminée	
	- Les trois périodes	36
	- Leur diagnostic biologique	38
CHAPITRE IV		
	Venins et coagulabilité	
	- Classification des serpents	46
	- Biochimie des venins	48
	- Actions sur la coagulabilité	57
CHAPITRE V		
	Contribution expérimentale	78
	- Matériel	81
	- Méthodes d'études	82

Page

- Résultats
  . souris 84
  . rats
  . cobayes
- Etude chez le lapin
  . 1ère partie 89
  . 2ème partie 108

CHAPITRE VI

Héparinothérapie 113
- Mode d'action de l'héparine 115
- Discussion
- Déductions thérapeutiques 122

CONCLUSIONS 130

BIBLIOGRAPHIE